

Zweistufendehydrierung ohne Nachbargruppeneffekt bei N-tertiären Piperidinen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Michael Claas
aus Wetzlar

Düsseldorf 1980

Zweistufendehydrierung
ohne Nachbargruppeneffekt
bei N-tertiären Piperidinen

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch - Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Düsseldorf



vorgelegt von

Michael Claas

aus Wetzlar

Düsseldorf 1980



1. Berichterstatter: Prof. Dr. H. Möhrle
2. Berichterstatter: Prof. Dr. L. Birkofer

Tag der mündlichen Prüfung: 30. Oktober 1980

für Sybilla

Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung
und unter der Anleitung von

Herrn Prof. Dr. Hans Möhrle

am Institut für Pharmazeutische Chemie der
Universität Düsseldorf.

Herrn Prof. Dr. Hans Möhrle danke ich herzlich
für die Überlassung des Themas und die stets
großzügig gewährte Unterstützung und Förderung
der Arbeit.

Mein Dank gilt ebenso

Herrn Prof. Dr. L. Birkofer

für die freundliche Übernahme des Zweitgutachtens.

INHALTSVERZEICHNIS

Theoretischer Teil	Seite
1. Einleitung und Problemstellung	1
2. Dehydrierung von Aminen	7
3. Auswahl der Modellsubstanzen	11
4. Dehydrierungen mit Quecksilber(II)-acetat	14
4.1. 1-Methylpiperidin (<u>1</u>)	14
4.1.1. Tetrahydroanabasinderivat <u>11</u>	16
4.1.2. Vinyloge Aminalspaltung	20
4.2. 1,3,5-Trimethylpiperidin (<u>2</u>)	23
4.3. 1,3,3,5,5-Pentamethylpiperidin (<u>3</u>) und seine Derivate	26
4.3.1. Darstellung von 1,3,3,5,5-Pentamethylpiperidin (<u>3</u>)	27
4.3.2. Dehydrierungen von 1,3,3,5,5-Penta - methylpiperidin (<u>3</u>) und seinen Derivaten mit Quecksilber(II)-acetat	30
4.4. 1,3,3-Trimethylpiperidin (<u>4</u>)	33
4.4.1. Tetrahydroanabasinderivat <u>56</u>	37
4.5. Dehydrierungen weiterer N-tertiärer Piperidinderivate verschiedenen Substitutionsmusters	39
4.5.1. 1,2-Dimethylpiperidin (<u>5</u>) und 1,2,2-Trimethylpiperidin (<u>6</u>)	39

4.5.1.1.	Darstellung von 1,2,2-Trimethyl - piperidin (<u>6</u>)	39
4.5.1.2.	Dehydrierung von 1,2,2-Trimethyl - piperidin (<u>6</u>)	43
4.5.1.3.	Tetrahydroanabasinderivat <u>67</u>	44
4.5.2.	Weitere N-tertiäre Piperidinderivate	46
4.5.2.1.	1,2,2,6,6-Pentamethylpiperidin (<u>7</u>)	46
4.5.2.2.	1,4,4-Trimethylpiperidin (<u>8</u>)	46
4.5.2.3.	1,3-Dimethylpiperidin (<u>9</u>)	47
4.5.2.4.	Chinuclidin (<u>80</u>), 1-Methyl-4-hydroxy- piperidin (<u>81</u>), 1-Methylpiperidon-4 (<u>82</u>), 2-Methyl-tetrahydroisochinolin (<u>83</u>)	48
5.	Dehydrierungen mit Quecksilber(II)-EDTA	53
5.1.	1-Methylpiperidin (<u>1</u>)	53
5.1.1.	Tetrahydroanabasinverbindung <u>11</u>	58
5.2.	1,3,5-Trimethylpiperidin (<u>2</u>)	59
5.3.	1,3,3,5,5-Pentamethylpiperidin (<u>3</u>) und seine Derivate	60
5.4.	1,3,3-Trimethylpiperidin (<u>4</u>) und seine Derivate <u>51</u> und <u>56</u>	63
5.4.1.	Tetrahydroanabasinverbindung <u>56</u>	65
5.4.2.	Carbinolamin <u>51</u>	66
5.4.3.	Bildung von 2- und 6-Lactam <u>53</u> und <u>57</u> in zeitlicher Abhängigkeit	68

5.5.	Quecksilber(II)-EDTA - Dehydrierungen weiterer N-tertiärer Piperidinderivate verschiedenen Substitutionsmusters	70
5.5.1.	1,2,2-Trimethylpiperidin (<u>6</u>) und seine Derivate <u>5</u> und <u>67</u>	70
5.5.2.	1-Methyl-4-hydroxy-piperidin (<u>81</u>), 1-Methylpiperidon-4 (<u>82</u>), Chinuclidin (<u>80</u>), 1,4,4-Trimethylpiperidin (<u>8</u>), 1,3-Dimethylpiperidin (<u>9</u>)	73
5.5.3.	1,2,2,6,6-Pentamethylpiperidin (<u>7</u>)	75
5.5.4.	Benzokondensierte Carbinolamine	77
6.	Zusammenfassung	81

Experimenteller Teil

1.	Allgemeine Angaben	86
2.	Abkürzungen und Symbole	88
3.	Allgemeine Arbeitsvorschriften	89
4.	Beschreibung der Substanzen	92
4.1.	Quecksilber(II)-acetat - Dehydrierungen	92
4.2.	Quecksilber(II)-EDTA - Dehydrierungen	155
5.	Datensammlung ¹³ C-NMR - Spektroskopie	164
	Literaturverzeichnis	173
	Lebenslauf	177

Theoretischer Teil

1. Einleitung und Problemstellung

Quecksilber(II)-acetat ist schon seit langem ein bekanntes und bewährtes Dehydrierungsmittel. Das Reagenz wurde von Tafel ¹⁾ und Reissert ²⁾ als Oxidationsmittel für cyclische tertiäre Amine eingesetzt; Gadamer ³⁾ führte die Substanz als mildes Dehydrierungsmittel in die Alkaloidchemie ein.

Allerdings konnte man bei der Dehydrierung mancher Substrate, besonders von Alkaloiden mit Phenolethergruppen, Nebenreaktionen wie unspezifische Oxidationen und C-Mer - kurierungen beobachten.

Auf der Suche nach Möglichkeiten, diese unerwünschten Nebenreaktionen bei der Dehydrierung von Alkaloiden aus - zuschalten, führte Knabe ⁴⁾ den Komplexbildner Ethylen - diamintetraessigsäure ein, wobei er Quecksilber(II)-acetat und Dinatrium-ethyldiamintetraacetat in äquimolaren Mengen einsetzte.

Knabes Absicht war es, die dehydrierende Wirkung des Quecksilber(II)-acetats zu erhalten, während durch gleich - zeitige Verminderung des Redoxpotentials die störenden Nebenwirkungen herabgesetzt oder sogar ausgeschaltet werden sollten.

1) J. Tafel, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 25, 1619 (1892)

2) A. Reissert, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 27, 2244 (1894)

3) Zusammenfassung: J. Gadamer, Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 29, 156 (1919)

4) J. Knabe, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 292, 416 (1959)

Diese neue Methode erwies sich als gut geeignet, denn an bestimmten Modell-Alkaloiden traten die vorher beobachteten Nebenreaktionen nicht mehr auf, während die dehydrierenden Eigenschaften dagegen voll erhalten blieben.

Sowohl die Quecksilber(II)-acetat - Dehydrierung wie auch die modifizierte Methode mit äquimolarem Dinatrium - ethylendiamintetraacetat - Zusatz mußten aus praktischen Erwägungen zur Lösung der Basen und des Dehydrierungs - reagenzes in wäßrig-essigsauerm Milieu durchgeführt werden.

Möhrle ⁵⁾ konnte dagegen zeigen, daß auch Queck - silber(II)-ethylendiamintetraacetat allein in wäßrigem bzw. wäßrig-ethanolischem Medium vergleichbare dehydrierende Eigenschaften aufweist, und daß die Dehydrierung von Modell - alkaloiden und bestimmten tertiären Aminen mindestens eben - so schnell oder sogar noch schneller abläuft als nach der klassischen Methode mit Quecksilber(II)-acetat.

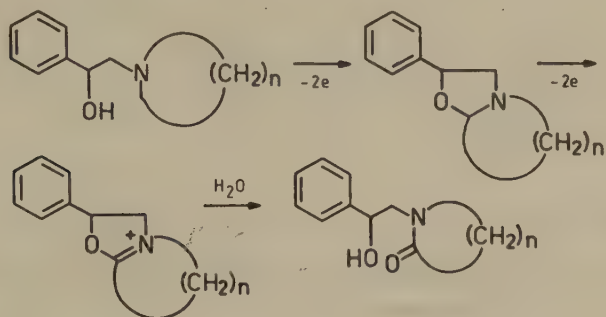
Dehydrierungen N-tertiärer cyclischer Amine mit Quecksilber(II)-ethylendiamintetraacetat ^{*)} können grund - sätzlich unter Nachbargruppenbeteiligung nucleophiler Funktionen eintreten. Bei geeigneter Entfernung und steri - scher Anordnung dieser funktionellen Gruppen werden doppelte Dehydrierungen beobachtet.

5) H. Möhrle, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)

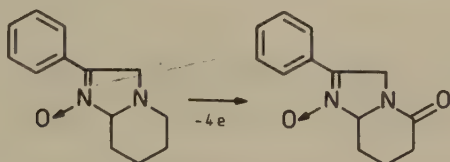
298, 101 (1965)

^{*)} im folgenden als Quecksilber(II)-EDTA bezeichnet

Die dabei entstehenden bicyclischen Zwischenprodukte hydro-
lysieren unter bestimmten Voraussetzungen zu Lactamen ⁶⁾.



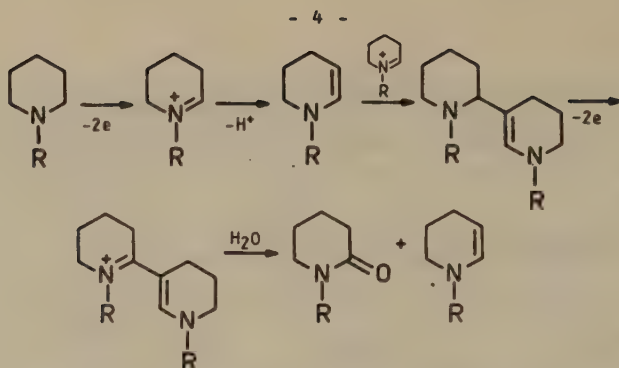
Bei der Quecksilber(II)-EDTA - Dehydrierung eines Nitrons
ohne nucleophile Nachbargruppe wurde aber ebenfalls als
Produkt einer doppelten Dehydrierung ein Lactam gefunden ⁷⁾.



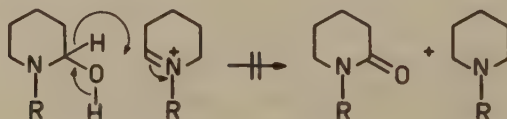
Dieses Ergebnis stellte die bisherige Annahme in Frage, daß
eine Lactambildung ausschließlich unter Beteiligung von
Nachbargruppen erfolgt.

6) H. Möhrle, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 299, 122 (1966)

7) Barbara Schmidt, Dissertation FU Berlin 1975



Nachdem Miller ⁸⁾ bei der Quecksilber(II)-EDTA - Dehydrierung N-tertiärer Piperidinderivate ohne zusätzliche nucleophile Nachbargruppe zum Teil ebenfalls Lactame isolierte, wurde für diesen Reaktionsablauf der vorstehende Mechanismus aufgestellt, weil nach den bisherigen Erfahrungen eine unspezifische Oxidation im zweiten Dehydrierungsschritt auszuschließen war.



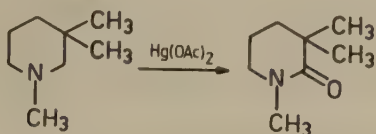
Hydridabstraktion aus einem intermediären Carbinolamin durch die als Primärdehydrierungsprodukte auftretenden Iminiumsalse ⁹⁾ als möglicher Mechanismus für die Lactambildung bei der Quecksilber(II)-EDTA - Dehydrierung

8) Chr. Miller, Dissertation FU Berlin 1975

9) H. Böhme und M. Haake in " Iminium Salts in Organic Chemistry " (Ed. H. Böhme und H. G. Viehe), S. 158, John Wiley & sons, New York 1976

erwies sich nach einer entsprechenden Studie als unwahrscheinlich ¹⁰⁾:

Lactambildung ohne Nachbargruppenbeteiligung war nicht nur bei der Quecksilber(II)-EDTA - Dehydrierung N-tertiärer Piperidine beobachtet worden, sondern auch im Zuge einer Quecksilber(II)-acetat - Dehydrierung von 1,3,3-Trimethylpiperidin.



Hier konnten 15 Prozent des 1,3,3-Trimethylpiperidon-2 isoliert werden ¹¹⁾.

Das Auftreten von Lactamen sowohl bei der Quecksilber(II) - EDTA - als auch bei der Quecksilber(II)-acetat - Dehydrierung cyclischer Amine ohne nucleophile Nachbargruppe legte die Vermutung nahe, daß bei beiden Methoden ähnliche mechanistische Verhältnisse vorliegen könnten.

10) Christa Kamper, Dissertation FU Berlin 1977

11) N. J. Leonard und F. P. Hauck, J. Am. Chem. Soc. 79, 5279 (1957)

Deshalb war es Ziel meiner Arbeit :

1.) Geeignete cyclische tertiäre Amine der Quecksilber(II)-EDTA - Dehydrierung ¹²⁾ zu unterwerfen, wobei festgestellt werden sollte, ob der postulierte Reaktionsmechanismus auch auf den Reaktionsablauf der Dehydrierung von Substraten ohne nucleophile Nachbargruppe streng anwendbar ist,

2.) die Quecksilber(II)-acetat - Dehydrierung ¹¹⁾ mechanistisch auf Verlauf und Richtung zu überprüfen und die gleichen Modells-substanzen quantitativ auf die Bildung von Lactamen, Enaminen und dimeren Verbindungen hin zu untersuchen,

3.) Zwischenprodukte zu isolieren und erneuten Dehydrierungen zu unterwerfen, um die Reaktionsabläufe möglichst in jedem Schritt zu erhärten. Gegebenenfalls sollten nicht isolierbare, über den Reaktionsablauf aber postulierbare Dehydrierungsprodukte auf unabhängigen Synthesewegen dargestellt werden.

12) H. Möhrle und P. Gundlach, Tetrahedron 27, 3695 (1971)

2. Dehydrierung von Aminen

Obwohl die Quecksilber(II)-acetat - Dehydrierung schon lange bekannt war ^{1),2),3)}, entwickelte erst Leonard ¹³⁾ an ausgesuchten Modellsubstanzen eine befriedigende Arbeitsvorschrift und untersuchte den Ablauf der Reaktion eingehend.

Voraussetzung für eine Dehydrierung ist ein Kohlenstoffatom, das einem tertiären Stickstoff benachbart ist und ein Wasserstoffatom trans-ständig in einer Ebene zum freien Elektronenraum am Stickstoff besitzt.

Mit Quecksilber(II)-acetat kommt es zur Ausbildung eines N-merkurierten Komplexes, und der am Nachbarkohlenstoff transplanare Wasserstoff wird von einem Acetat-Ion als Proton eliminiert.

Diese Eliminierung entspricht dem stereoelektronischen Prinzip ¹⁴⁾.

Das zurückbleibende Elektronenpaar bildet eine $C = N^+$ - Doppelbindung aus unter gleichzeitiger Abspaltung des am Stickstoff befindlichen Restes mitsamt dem Bindungselektronenpaar.

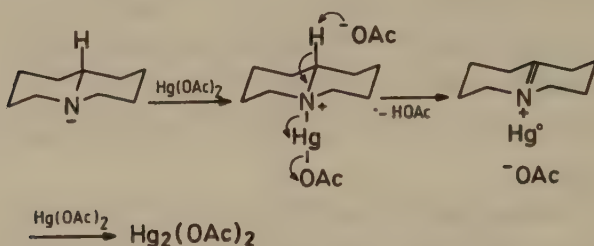
13) N. J. Leonard und Mitarbeiter, J. Am. Chem. Soc.

77, 439 (1955); 78, 3457 (1956);

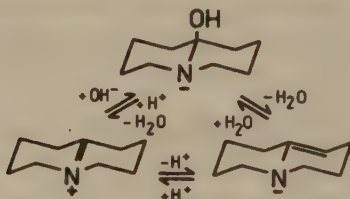
J. Org. Chem. 21, 344 (1956)

14) R. B. Turner, R. Anliker, R. Helbling, J. Meier und H. Heusser, Helv. Chim. Acta 38, 411 (1955)

Leonard und Morrow ¹⁵⁾ formulierten diesen Reaktions -
ablauf am Beispiel des Chinolizidins:



In der sauren Lösung entsteht ein Iminiumsals, das im Al -
kalischen je nach Struktur in das entsprechende Carbinol -
amin oder das Enamin übergeht.



Das bei den Dehydrierungen anfallende schwerlösliche Queck -
silber(I)-acetat stellt ein Maß für die Umsetzung dar, denn
pro Mol Iminiumsals entsteht ein Mol Quecksilber(I)-acetat,
das bequem gravimetrisch bestimmt werden kann.

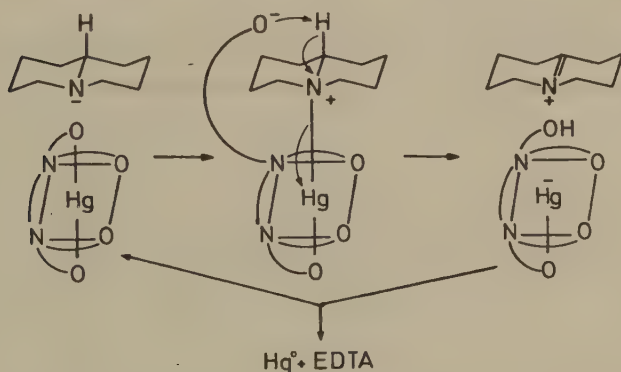
Grundlegende Versuche von Möhrle ⁶⁾ bewiesen, daß, wie bei
der Anwendung von Quecksilber(II)-acetat, auch bei einer

15) N. J. Leonard und D. F. Morrow, J. Am. Chem. Soc.

Dehydrierung mit Quecksilber(II)-EDTA das freie Elektro -
nenpaar am Stickstoff eine Voraussetzung für den Eintritt
der Reaktion überhaupt ist, und daß darüberhinaus der Me -
chanismus einer stereoelektronischen trans-Eliminierung
Gültigkeit besitzt.

Ein Zusatz von Essigsäure zur Dehydrierung ist nicht
prinzipiell notwendig, er kann sich evtl. sogar ausbeute -
mindernd auswirken. Dies erscheint dadurch verständlich,
weil in saurem Medium das Gleichgewicht stark zur Iminium -
seite hin verschoben vorliegt, während im Neutralen For -
men begünstigt sein dürften, die eine weitere Dehydrierung
fördern und damit die Bildung von Lactamen erleichtern.

Der Verlauf einer einfachen Dehydrierung tertiärer
Amine mit Quecksilber(II)-EDTA kann am Beispiel des
Chinolizidins folgendermaßen formuliert werden:



Die Versuche ergaben gleichzeitig, daß der Quecksilber(II) -
EDTA - Komplex das dehydrierende Agens darstellt und EDTA
nicht ausschließlich disproportionierend auf Quecksilber(I)-

Salze und damit beschleunigend auf die Dehydrierung wirkt ¹⁶⁾.

Das bei der Quecksilber(II)-EDTA - Dehydrierung anfallende elementare Quecksilber dient als Maß für die Umsetzung, denn bei der Dehydrierung von einem Mol Amin zum Iminiumsalz fällt ein Mol Quecksilber an, das normalerweise rhodanometrisch, bei genügender Tropfengröße auch gravimetrisch bestimmt werden kann.

16) H. Möhrle, H. Rohrer und W. Altenschmidt,
Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 298, 184 (1965)

3. Auswahl der Modellsubstanzen

Vergleicht man die Strukturen der Basen, bei denen im Zuge einer Dehydrierung mit Quecksilber(II)-EDTA ^{7),8),17)} oder mit Quecksilber(II)-acetat ¹¹⁾ ohne intramolekulare Beteiligung nucleophiler Funktionen Lactambildung beobachtet werden konnte, stellt man fest, daß jedes der tertiären Amine, das hier eingesetzt wurde, ein Piperidinring-system enthält. Daher lag der Schluß nahe, daß Piperidine von ihrer Struktur her besonders günstige Eigenschaften für eine Zweistufendehydrierung mit Quecksilber(II)-acetat oder -EDTA aufweisen.

Deshalb boten sich N-methylierte substituierte Piperidinderivate als Modellsubstanzen an, um beide spezifischen Oxidationsmethoden auf ihren Anwendungsbereich und die an anderen Substanzklassen aufgestellten Dehydrierungsmechanismen in Richtung und Verlauf auf ihre Gültigkeit für diese Substanzklasse zu untersuchen und miteinander zu vergleichen.

Für die Durchführung der Quecksilber(II)-acetat - Dehydrierungen fand die modifizierte allgemeine Arbeitsvorschrift von Leonard und Hauck ¹¹⁾ Anwendung.

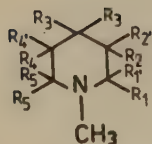
17) H. Möhrle, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)

299, 113 (1966)

Wegen der guten Löslichkeit der Modells-substanzen in Wasser konnte bei der Quecksilber(II)-EDTA - Dehydrierung unter den von Möhrle ¹⁸⁾ beschriebenen Standardbedingungen in wäßrigem Milieu ohne Zusatz von Ethanol ¹⁹⁾ bei 100° gearbeitet werden. Dadurch gelang es, beide Dehydrierungs - methoden bei gleichen Reaktionstemperaturen ablaufen zu lassen.

Neben 1-Methylpiperidin wurden als Derivate folgende Substanzen synthetisiert und Dehydrierungen unterworfen:

In 2- , 3- bzw. 4-Stellung jeweils dimethylierte und in 3- und 5-Stellung bzw. in 2- und 6-Stellung tetra - methylierte Produkte fanden neben weiteren Piperidin - derivaten und 2,3-benzokondensierten Verbindungen Anwendung (Tabelle 1).



Nr.	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>7</u>	<u>8</u>	<u>9</u>
R ₁	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
R ₁ '	H	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H
R ₂	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	CH ₃
R ₂ '	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	H
R ₃	H	H	H	H	H	H	H	CH ₃	H
R ₄	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	H	H
R ₄ '	H	H	CH ₃	H	H	H	H	H	H
R ₅	H	H	H	H	H	H	CH ₃	H	H

Tabelle 1 : Modells-substanzen

18) H. Möhrle und P.Gundlach, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)
302, 295 (1969)

19) J. Gerloff, Dissertation FU Berlin 1975

Die pK_s -Werte von 1-Methylpiperidin und seinen C-alkylier -
ten Derivaten bewegen sich mit einer Varianz von einer
halben pK -Einheit im Bereich von 10²⁰),²¹),²²). Daher
war zu erwarten, daß die Basizitätsunterschiede der ein -
zelnen Substrate keinen nennenswerten Einfluß auf den
Verlauf der Dehydrierung ausüben.

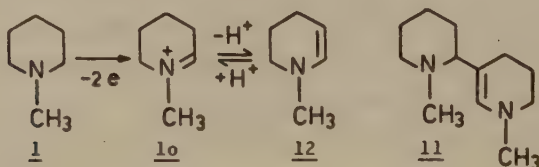
Lösungen von Quecksilber(II)-EDTA in Wasser und von
Quecksilber(II)-acetat in verdünnter wäßriger Essigsäure
stellen Puffersysteme dar. Man konnte deshalb davon aus -
gehen, daß beim Einsatz dieser Puffersysteme unter Stan -
dardbedingungen pK -Wert - bedingte geringe Verschiebungen
des pH der Lösung durch die einzelnen Basen ausgeglichen
würden und alle Quecksilber(II)-EDTA bzw. -acetat - De -
hydrierungen bei jeweils annähernd gleichem pH der Lösung
ablaufen.

-
- 20) S. Searles, M. Tamres, F. Block und L. A. Quarterman,
J. Am. Chem. Soc. 78, 4917 (1956)
- 21) H. K. Hall jr., J. Am. Chem. Soc., 79, 5441 (1957)
- 22) H. K. Hall jr., J. Am. Chem. Soc. 79, 5444 (1957)

4. Dehydrierungen mit Quecksilber(II)-acetat

4.1. 1-Methylpiperidin(1)

Bei der Quecksilber(II)-acetat - Dehydrierung von 1-Methylpiperidin (1) wurden Umsetzungen beobachtet, die Einstufendehydrierungen entsprachen. DC - Analyse des quecksilberfreien Ansatzes in basischem Fließmittel ergab, daß aus einer Vorstufe eine basische Verbindung 11 entstanden war, die spektroskopisch eindeutig identifiziert werden konnte.

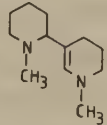
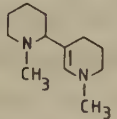
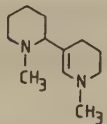


Auf indirektem Wege wurde nachgewiesen, daß ein Iminium - salt 10 das eigentliche Produkt der Dehydrierung war, denn nach Reduktion eines aliquoten Teiles des schwach sauren quecksilberfreien Ansatzes mit Natriumborhydrid wurde gc durch Mischspritzen nur die Ausgangssubstanz 1 identifiziert. Andere Verbindungen, auch Lactam, waren im Ansatz nicht nachzuweisen (Tabelle 2).

Das Iminiumsalt 10 kann grundsätzlich in Abhängig - keit vom jeweils herrschenden pH der Lösung im Gleich - gewicht mit seiner konjugaten Base, dem Enamin 12, vor - liegen. Da der pH-Wert der Lösung während der Quecksilber - (II)-acetat - Dehydrierung kleiner als 4 ist, liegt das

Gleichgewicht praktisch vollständig auf Seiten des Iminiumsals 10 und es erfolgt keine Weiterreaktion.

Tabelle 2: Quecksilber(II)-acetat - Dehydrierung von 1 und 11

Ausgangssubstanz	Nr.	Umsetzungen		Endprodukte(%), bez. auf Ausgangssubst.***)	
		*)	**)		
	<u>1</u>	4	1,7	<u>11</u> 75%	 <u>1</u> 20% 
	<u>11</u>	4	0,4	<u>11</u> 65%	 <u>13</u> 21% 

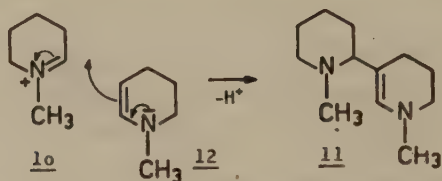
Erst bei Erhöhung des pH-Wertes, z.B. während des Chromatographierens in einem Fließmittel mit Ammoniak - zusatz, wird das Gleichgewicht Iminiumsals / Enamin zu - gunsten des Enamins 12 verschoben. Enamin 12 ist in der Lage, Iminiumsals 10 nucleophil anzugreifen, und es kommt

*) Zur quantitativen Lactambildung theoretisch benötigte Oxidationsäquivalente

**) Anhand gefundenen Quecksilber(I)-acetats ermittelter tatsächlicher Verbrauch an Dehydrierungsreagenz in Oxidationsäquivalenten

***) Nach alkalischer Aufarbeitung

zur Dimerisierung im Sinne einer Aldiminkondensationsreaktion ^{23),24)}.



Da bei der Aufarbeitung des Ansatzes alkalisiert werden muß, fällt stets als Artefakt das Tetrahydroanabasinderivat 11 an. Das Enamin 12 kann wegen der bei höherem pH bevorzugt ablaufenden Aldiminkondensation nicht isoliert werden.

Im Grundsatz ist diese Dimerisierung von 10 und 12 zum Tetrahydroanabasinderivat 11 schon länger bekannt ¹¹⁾.

4.1.1. Tetrahydroanabasinderivat 11

Die Quecksilber(II)-acetat - Dehydrierung des Tetrahydroanabasinderivats 11 lieferte, obwohl nur eine bescheidene Umsetzung zu beobachten war, überraschenderweise geringe Mengen des Lactams 13 (Tabelle 2).

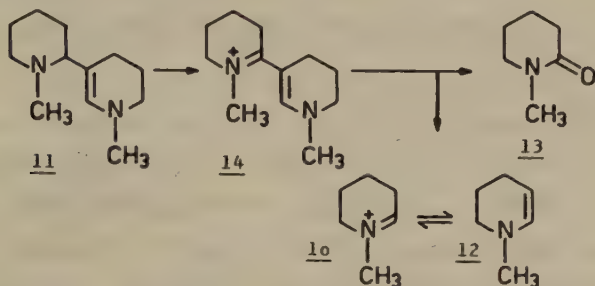
23) C. Schöpf, Justus Liebigs Ann. Chem. 559, 1 (1948)

24) C. Schöpf, Chem. Ber. 89, 915 (1956)

Als einzige basische Verbindung wurde Dimer 11 isoliert.

Die Dehydrierung war offensichtlich nach folgendem

Mechanismus abgelaufen:

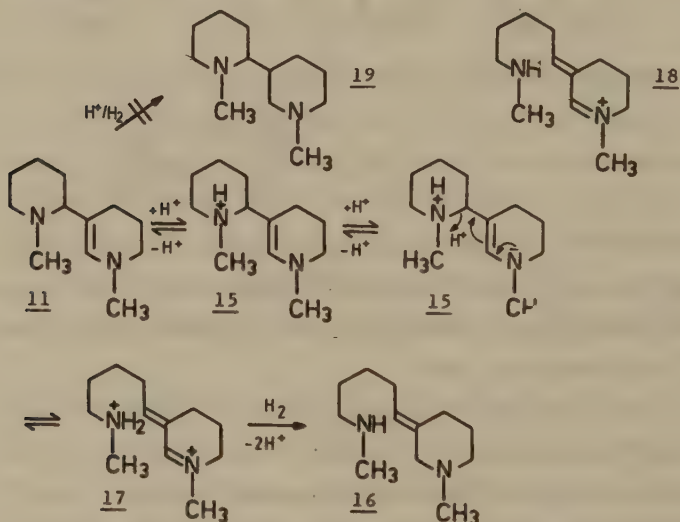


Im Gegensatz zur Dehydrierung des Ausgangsamins 1 zeigte sich hier, daß eine Lactambildung möglich war, was folgern läßt, daß bei der Dehydrierung von 1 praktisch kein Dimer 11 vorhanden sein konnte.

Nach der Reduktion eines aliquoten Teiles des queck - silberfreien Ansatzes der Dehydrierung des Dimers 11 mit Natriumborhydrid fielen drei Produkte an, die gc identi - fiziert werden konnten: Das Lactam 13 und das nach Re - duktion des Iminiums Salzes 10 entstandene Piperidinderivat 1, beide etwa im Verhältnis $\underline{13} : \underline{1} = 2 : 3$.

Im Verlauf der Dehydrierung von 11 zum Lactam 13 hätten äquimolare Mengen des Lactams 13 und Monomeren 12 bzw. 10 entstehen müssen. Die Tatsache, daß ein höherer Piperidinanteil nach der Reduktion gefunden wurde, deutete darauf hin, daß u.U. ein Gleichgewicht Dimer / Monomere besteht, das sich nur langsam einstellt.

Das nach der Reduktion neben Lactam 13 und Piperidin -
verbindung 1 isolierte basische Derivat besaß nicht die
erwartete bicyclische Struktur 19, sondern erstaunlicher -
weise die eines β,γ -ungesättigten Aminoalkylpiperidins 16.
Dieses Allylamin 16 war auf folgendem Reaktionsweg ent -
standen:



Es ist bekannt ²⁵⁾, daß in überschüssig saurer Lösung
eine praktisch quantitative Aufspaltung des Piperidin -
ringes des Dimers 11 zu einem α,β -ungesättigten Iminium -
Ammoniumsalz 17 stattfindet. Deshalb war anzunehmen, daß,
obwohl nicht in Mineralsaurem Medium gearbeitet wurde,
sich zumindest ein stark auf die Seite von 17 verlagertes

25) C. Schöpf, R. Klug, R. Rausch, H. Seubert und

D. Wagner, Justus Liebigs Ann. Chem. 616, 151 (1958)

Gleichgewicht der Salze 15 und 17 einstellen würde. Das Spaltprodukt 17 aber konnte nicht mehr dehydriert werden, weil es keine stereoelektronischen Voraussetzungen für eine Dehydrierung bot.

Nach dem Vinylogieprinzip stellt das Tetrahydro - anabasinderivat 11 ein vinyloges Aminoal dar, das bevorzugt im Sauren zu Spaltprodukten vom Typ 17 reagiert. Allerdings ist 11 auch in der Lage, als α -alkylsubstituiertes Piperidinderivat dehydriert zu werden.

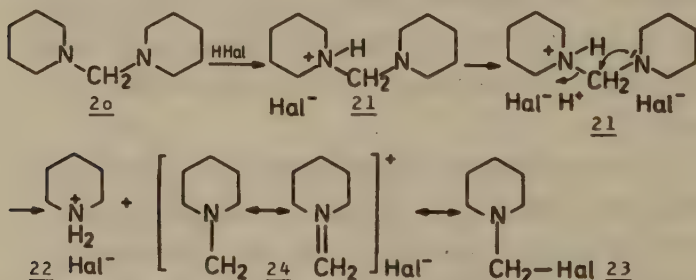
Bei Quecksilber(II)-acetat - Dehydrierungen wurde festgestellt, daß unter Voraussetzung stereoelektronisch günstiger konformativer Verhältnisse bei cyclischen tertiären Aminen eine Dehydrierung bevorzugt an tertiären α -C-Atomen vor dem Angriff auf α -Methylengruppen eintritt ¹⁵⁾.

Als α -alkylsubstituiertes Piperidinderivat kann 11 unter den genannten Bedingungen am Piperidinring in 2-Stellung dehydriert werden. Das dabei entstehende instabile Iminiumsalz 14 hydrolysiert und wird in Lactam 13 und Enamin 12 gespalten. Diese von Miller ⁸⁾ postulierte Dehydrierungsreaktion steht prinzipiell im Einklang mit dem Mechanismus der Amindehydrierung von 1. Offensichtlich läuft sie nur solange parallel konkurrierend zur Spaltungsreaktion des vinylogenen Aminoals ab, bis sich ein Gleichgewicht zwischen dem Dimer 11 und seinen Salzen 15 und 17 eingestellt hat, das dann nahezu vollständig auf der Seite des nicht dehydrierbaren Spaltproduktes 17 steht.

Durch diese Abfangreaktion unterscheidet sich die Queck -
silber(II)-acetat - Dehydrierung vinyloger Aminale vom Typ
11 grundsätzlich von der einfacher N-tertiärer Piperidine.

4.1.2. Vinyloge Aminalspaltung

Böhme und Mitarbeiter ²⁶⁾ beobachteten an Dipiperidino -
methan (20) und anderen Aminalen, daß bei der Einwirkung
von Halogenwasserstoff im Überschuß Spaltung der Aminale
in α -halogenierte Amine vom Typ 23 und Halogensalze sekundärer
Amine 22 eintritt:



Die Spaltung des Aminals 20 erfolgt in der Weise, daß zu -
nächst ein Mol Halogenwasserstoff unter Bildung des mono -
tertiären Salzes 21 angelagert wird. Unter Einfluß des Pro -
tons eines weiteren Mols Halogenwasserstoff tritt Spaltung
zwischen Methylengruppe und Ammoniumstickstoff ein. Letzterer
zieht das bindende N - C - Elektronenpaar zu sich, während
gleichzeitig das freie Elektronenpaar des Aminstickstoffs
zur Methylengruppe verschoben wird. Es erfolgt Resonanz -
stabilisierung zwischen Carbenium- und Iminiumstruktur 24,

26) H. Böhme, W. Lehnert und W. Keitzler,

und es entstehen äquimolare Mengen des Salzes 22 und des α -halogenierten Amins 23, das überwiegend als Salz vorliegt.

Behandelte man das vinyloge Aminoalkyl 11 in absolutem Ether mit Mineralsäuren, so trat entgegen den Untersuchungen von Schöpf²⁵⁾ keine Aufspaltung des Piperidinringes in 11 zu einem Eniminiumsalz 18, sondern lediglich Monoprotonierung am basischeren Piperidinstickstoff zu 15 ein. Der Ort der Protonierung konnte durch Darstellung des analysenreinen Monoperchlorates 15 und spektroskopische Untersuchungen eindeutig festgestellt werden.

Im $^1\text{H-NMR}$ - Experiment (DMSO-d_6) trat das Signal des olefinischen Protons von 11 bei $\delta = 5,72$ ppm als verbreitetes Singulett auf. Die Lage des entsprechenden Protonensignals von 15 war nur unwesentlich zu tieferem Feld nach $\delta = 6,09$ ppm verschoben, während gleichzeitig ein mit D_2O austauschbares breites Signal bei $\delta = 8,45$ ppm für ein tertiäres Ammoniumproton erschien. Ein Iminiumsalz 18, dessen charakteristisches Proton bei etwa $\delta = 8,5$ ppm Resonanzlage hat, konnte ausgeschlossen werden.

Bei Zugabe eines weiteren Mols Mineralsäure trat durch Angriff eines Protons Umlagerung mit gleichzeitigem Bindungsbruch zwischen Piperidiniumstickstoff und α -ständiger Methingruppe ein. Es entstand ein α,β -ungesättigtes Iminium-Ammoniumsalz 17, das nach Reduktion mit Natriumborhydrid im Säuren das β,γ -ungesättigte Aminoalkylpiperidinderivat 16 lieferte.

Durch strukturbedingte Gegebenheiten vorgebildet trat bei der vinylogen Aminoalkylspaltung des Dimers 11 nur eine

Bindungsverschiebung, nicht aber wie bei Böhme 26),27) darüberhinaus auch noch Molekülzerfall ein.

Bei unseren Versuchen der Darstellung des Salzes 17 fiel beispielsweise beim Einleiten von trockenem Chlorwasser - stoff in eine Lösung des Dimeren 11 in absolutem Ether zwar zunächst ein Feststoff aus, der sich aber als extrem hygro - skopisch erwies und letztlich stets ein gelbliches Öl ergab 25). Auch andere Methoden der Darstellung des Salzes 17 erwiesen sich als ungeeignet, aber trotzdem konnte die Struk - tur von 17 NMR-spektroskopisch durch in situ Darstellung und nachfolgende Vermessung gesichert werden.

Das ^{13}C -NMR - Spektrum ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CF}_3\text{COOD}$) wies drei charakteristische olefinische Kohlenstoffsignale auf, das ^1H -NMR - Experiment lieferte ein je einem Proton entsprechen - des verbreitertes Singulett bei $\delta = 8,52$ ppm für $-\overset{+}{\text{N}} = \text{CH} - \underset{|}{\text{C}} =$ und das Triplett eines AX_2 -Systems bei $\delta = 6,93$ ppm mit einer Kopplungskonstanten $^3\text{J} = 7$ Hz für $-\text{CH}_2 - \text{CH} = \underset{|}{\text{C}} - \text{CH} = \overset{+}{\text{N}} -$ (vergl. H. Günther 28)).

Aus sterischen Gründen wurde an der $\text{C} = \text{C}$ - Doppelbindung des α,β -ungesättigten Iminium-Ammoniumsalzes 17 nur die E-Form, nicht aber das Z-Isomere oder ein Stereoisomerengemisch beider denkbaren Formen gebildet, denn im ^{13}C -NMR - Breitbandentkopp - lungsexperiment traten bei 17 nur zwölf Signale auf.

27) H. Böhme, M. Dähne, W. Lehnert und E. Ritter,

Justus Liebigs Ann. Chem. 723, 34 (1969)

28) H. Günther, " NMR - Spektroskopie, Eine Einführung ",
G. Thieme Verlag, Stuttgart 1973

Die vinyloge Aminalspaltung erwies sich als reversibel, denn in schwach alkalischem Milieu trat nach Eliminierung eines Protons am sekundären Ammoniumstickstoff von 17 Recyclisierung unter gleichzeitiger Bindungsverlagerung zu 15 ein, das unter Deprotonierung das Dimer 11 zurückbildete.

4.2. 1,3,5-Trimethylpiperidin (2)

Aufgrund der bisherigen Ergebnisse war anzunehmen, daß eine Zweistufendehydrierung N-tertiärer Piperidinderivate über einen " intermolekularen " Mechanismus mit einem dimeren Zwischenprodukt verlaufen kann. Es erhob sich aber die Frage, ob ein Dimer zur Lactambildung bei Quecksilber(II)-acetat - Dehydrierungen zwingend notwendig ist, oder ob eine doppelte Dehydrierung auch aus anderen Zwischenprodukten resultieren kann.

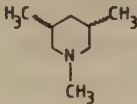
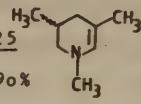
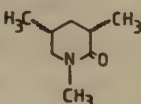
Für diese Untersuchungen bot sich 1,3,5-Trimethylpiperidin (2) als Modellsubstanz an. Im Gegensatz zu 1-Methylpiperidin (1) können bei 2 aufgrund der jeweils einfach blockierten Positionen in β -Stellung zum Stickstoff Dimere im Verlauf der Dehydrierung aus sterischen Gründen wohl kaum gebildet werden. Die Entstehung anderer Dehydrierungsprodukte wie Iminiumsalze bzw. Enamine und auch Lactame sind dagegen denkbar.

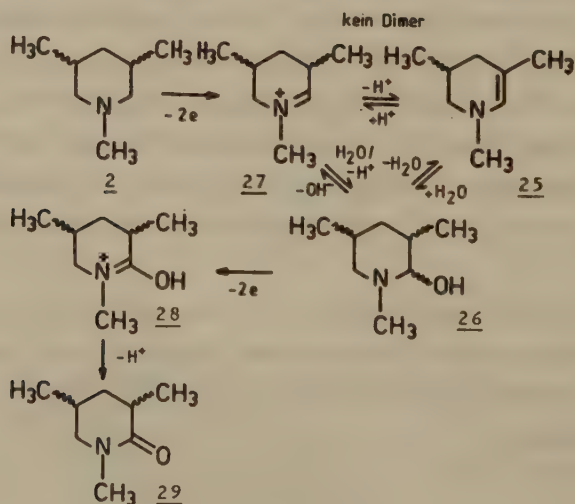
1,3,5-Trimethylpiperidin (2) wurde als Gemisch zweier Stereoisomeren zu den Dehydrierungen eingesetzt; bei den erhaltenen Dehydrierungsprodukten blieb die Stereochemie unberücksichtigt.

Die Dehydrierung von 2 mit Quecksilber(II)-acetat verlief formell als unvollständige Zweistufendehydrierung (Tabelle 3). Unter Standardbedingungen war die Dehydrierung mindestens bis zum Iminiumsals 27 verlaufen, das im Alkalischen in das Enamin 25 überführt wurde.

Erstaunlicherweise konnte aus dem Ansatz eine geringe Menge einer Neutralphase isoliert werden, die aus einem Gemisch isomerer Lactame 29 bestand.

Tabelle 3: Quecksilber(II)-acetat - Dehydrierung von 2

Ausgangssubstanz	Nr.	Umsetzungen		Endprodukte (%), bez. auf Ausgangssubst. ***)
		*)	**)	
	<u>2</u>	4	2, 2	 <u>25</u> 90%  <u>29</u> 9%



*) , **), ***): Erklärungen s. S. 15

Unter der Voraussetzung, daß die zweite Stufe der Dehydrierung ebenso wie die erste nach dem stereoelektronischen Prinzip abläuft, ist aus dem Gleichgewicht Iminiumsalz/Enamin eine Bildung von Lactam nicht formulierbar. Es ist aber bekannt ^{29), 30)}, daß neben den beiden genannten noch eine dritte Form im Gleichgewicht existieren kann: Das Carbinolamin.

Obwohl der pH-Wert der Dehydrierungslösung kleiner als 4 ist und deshalb das Gleichgewicht fast ausschließlich auf der Seite des Iminiumsalzes 27 liegt, muß man annehmen, daß ein entsprechender Bruchteil der Pseudobase 26 und des Enamins 25 vorhanden ist ³¹⁾. 25 und 26 stehen wiederum miteinander im Gleichgewicht, das überwiegend auf der Seite des Enamins liegt, sofern nicht wie in diesem Fall stabilisierende z.B. induktive oder sterische Effekte die Bildung des Carbinolamins 26 begünstigen.

Das Carbinolamin 26 ist aber offensichtlich dehydrierbar, wobei das stereoelektronische Prinzip und der Reaktionsmechanismus von Leonard und Morrow ¹⁵⁾ angewendet werden kann.

Die Carbinolamin-Hydroxylgruppe ist in der Lage, die äquatoriale Stellung einzunehmen und so die trans-coplanare Ausrichtung der an der Dehydrierung beteiligten Zentren und damit die Bildung eines N-merkurierten Komplexes zu fördern. Der entstandene N-merkurierte Komplex kann besonders leicht dehydriert werden.

29) J. Knabe, Pharmazie 20, 741 (1965)

30) V. Simanek und V. Preininger, Heterocycles 6, 475 (1977)

31) S. Brandänge und L. Lindblom, Scand. Chem. Acta

33, 187 (1979)

Die dabei entstehende Hydroxy-Iminium-Zwischenstufe 28 lagert sich unter Protonenabspaltung irreversibel zum Lactam 29 um.

Die geringe Ausbeute an Lactam 29 ist dadurch erklärbar, daß unter Standardbedingungen der Anteil an Carbinolamin 26, der durch Dehydrierung aus dem Gleichgewicht entfernt wird, pro Zeiteinheit sehr gering ist, und daß die Reaktion nach zwei Stunden noch nicht abgeschlossen ist.

4.3. 1,3,3,5,5-Pentamethylpiperidin (3) und seine Derivate

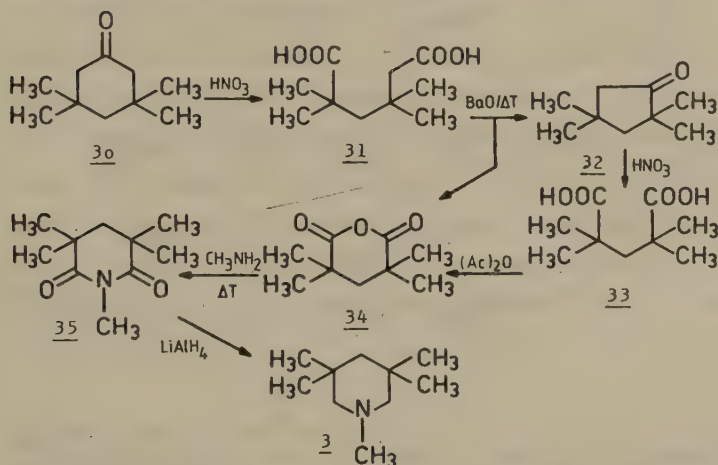
Da entgegen früherer Untersuchungen ^{6), 32)} Carbinolamine offensichtlich mit Quecksilber(II)-salzen dehydrierbar sind und deshalb entscheidende Zwischenprodukte des postulierten Reaktionsablaufs der Zweistufendehydrierung darstellen, war es erforderlich, Carbinolamine und ihre entsprechenden Piperi - dinderivate zu synthetisieren.

1,3,3,5,5-Pentamethylpiperidin (3) bot sich für diese Untersuchungen als Modellsubstanz an, weil sich hier nach dem ersten Dehydrierungsschritt nur ein pH-abhängiges Gleichgewicht zwischen Iminiumsalz und Carbinolamin ausbilden konnte. Die Entstehung von Enamin und damit verbunden ein Gleichgewicht zwischen Carbinolamin und Enamin war bei diesem Derivat je - weils durch doppelte β -Blockierung ausgeschlossen.

32) H. Möhrle, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)

297, 474 (1964)

4.3.1. Darstellung von 1,3,3,5,5-Pentamethylpiperidin (3)
Hall jr. ³³⁾ synthetisierte das Piperidinderivat 3 auf fol -
gendem Weg: 3,3,5,5-Tetramethylcyclohexanon (30) wurde mit
rauchender Salpetersäure in das entsprechende Adipinsäure -
derivat 31 überführt, das nach Destillation über Bariumoxid
3,3,5,5-Tetramethyl-glutarsäureanhydrid (34) neben einem
Cyclopentanonderivat 32 lieferte. Die Cyclopentanonverbindung
32 konnte nach Behandlung mit Salpetersäure und danach mit
Acetanhydrid ebenfalls in das gewünschte Glutarsäureanhydrid -
Derivat 34 überführt werden. Nach Umsetzung mit Methylamin,
Ringschluß und anschließender Reduktion mit Lithiumaluminium -
hydrid entstand das gesuchte Piperidinderivat 3.

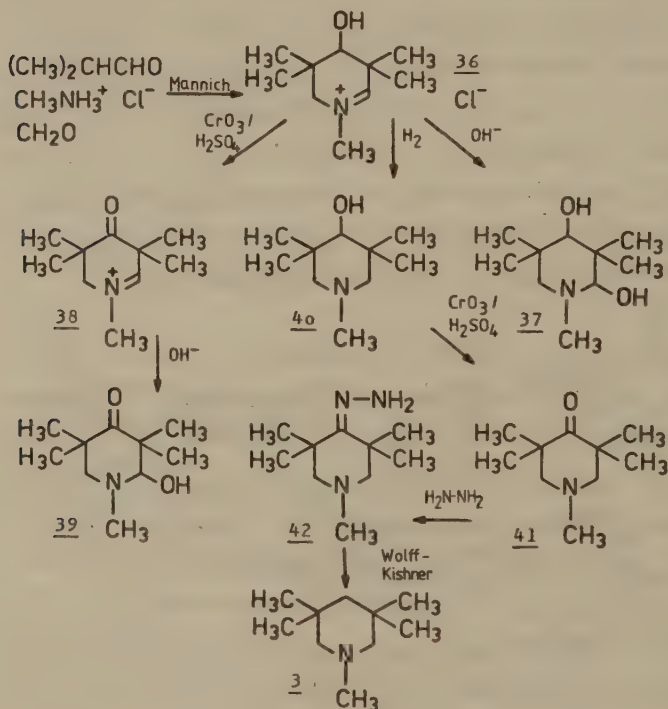


Der von Hall jr. ³³⁾ eingeschlagene Syntheseweg wies ver -
schiedene Nachteile auf, denn neben der komplexen und zeit -
raubenden Darstellungsmethode und teuren Ausgangssubstanzen
mußten z.T. geringe Ausbeuten in Kauf genommen werden.

33) H. K. Hall jr., J. Org. Chem. 29, 3135 (1964)

Deshalb wurde ein neuer Weg entwickelt, der zu dem gewünschten Piperidinderivat 3 führte:

Isobutyraldehyd wurde zunächst mit Paraformaldehyd und Methylaminhydrochlorid in einer Mannich-Reaktion zum Hydroxy - Iminiumsals 36 umgesetzt ³⁴⁾.



Dies ergab schon in einem Reaktionsschritt ein als Modell - substanz geeignetes Piperidinderivat, denn beim Alkalisieren des Hydroxy-Iminiumsals 36 entstand das Hydroxy-Carbinol - amin 37 als Gemisch zweier Diastereomerenpaare.

34) D. Schnädelbach, Dissertation FU Berlin 1974, 159

Oxidation der alkoholischen Funktion des Iminiums Salzes 36 mit Chrom(VI)-oxid in 50proz. Schwefelsäure führte zum Keto - Iminiums Salz 38, das nach Entfernung des Oxidans und nach - folgendem Alkalisieren das Keto-Carbinolamin 39 bildete. Das Keto-Carbinolamin 39 konnte als weiteres Zwischenprodukt bei Dehydrierungen mit Quecksilber(II)-salzen dienen.

Durch Clemmensen-Reduktion ³⁵⁾, katalytische Niederdruck - hydrierung mit Rhodium auf Aluminiumoxid ³⁶⁾ oder Reduktion mit Natriumborhydrid ³⁷⁾ des Hydroxy-Iminiums Salzes 36 gelangte man zum Aminoalkohol 40, einer weiteren Modells substanz für Dehydrierungen.

Der Aminoalkohol 40 konnte mit Chrom(VI)-oxid in halb - konzentrierter Schwefelsäure zum Aminoketon 41 oxidiert werden. Nachdem Versuche scheiterten, aus dem Aminoketon direkt in einer Clemmensen-Reduktion ³⁵⁾ oder in einer Wolff-Kishner-Reduktion nach der Variante Huang-Minlon ³⁸⁾ das entsprechende deoxy - genierte Produkt 3 zu synthetisieren, und auch der Umweg der Reduktion des Tosylhydrazons mit Natriumcyanoborhydrid ³⁹⁾ keinen Erfolg brachte, wurde 41 nach einer Vorschrift von Hutchins und Mitarbeitern ⁴⁰⁾ in das Aminohydrazon 42 überführt.

35) E. L. Martin, Org. Reactions 1, 155 (1942)

36) M. Freifelder, J. Am. Chem. Soc. 82, 2386 (1960)

37) D. Schnädelbach, Dissertation FU Berlin 1974, 162

38) Organikum, 14. Aufl. 1975, VEB Verl. d. Wiss. Berlin, 489

39) R. O. Hutchins, B. E. Maryanoff und C. A. Milewski,
J. Am. Chem. Soc. 93, 1793 (1971)

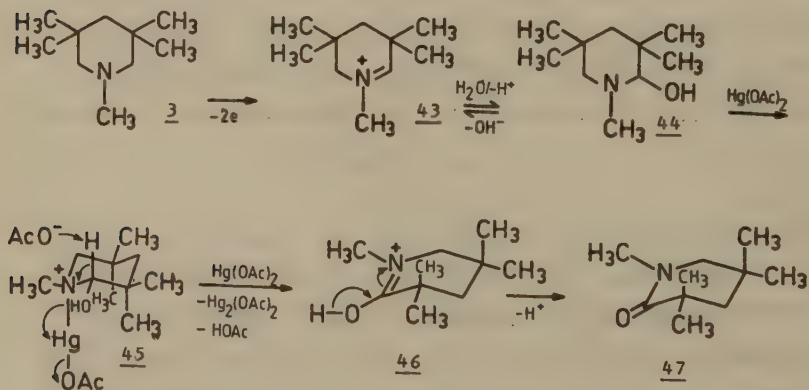
40) R. O. Hutchins, C. A. Milewski und B. E. Maryanoff,
J. Am. Chem. Soc. 95, 3662 (1973)

Die Darstellung von 42 gelang wegen der starken sterischen Hinderung des Aminoketons 41 erst nach loostündigem Kochen am Rückfluß in 50proz. Ausbeute. Die Sublimation wurde durch Verunreinigungen mit der Ausgangssubstanz 41 erschwert.

Das Aminohydrazon 42 war nun einer Wolff-Kishner-Reduktion zugänglich und führte in guten Ausbeuten zum Piperidin-derivat 3.

4.3.2. Dehydrierungen von 1,3,3,5,5-Pentamethylpiperidin (3) und seinen Derivaten mit Quecksilber(II)-acetat

Die Dehydrierung von 3 und seinen Derivaten bestätigte die Vermutung, daß im Zuge der Quecksilber(II)-acetat-Dehydrierung ohne Nachbargruppenbeteiligung in zwei Dehydrierungsschritten Lactame entstehen können. Carbinolamine müssen dabei als Zwischenprodukte angesehen werden (Tabelle 4). Die Zweistufendehydrierung läuft nach folgendem Mechanismus ab:



Die erste Stufe der Dehydrierung erfolgt nach bekanntem Reaktionsablauf, als Primärdehydrierungsprodukt ist das Iminiumsalz 43 anzusehen.

Tabelle 4: Quecksilber(II)-acetat - Dehydrierung von
1,3,3,5,5-Pentamethylpiperidin (3) und seinen Derivaten

Ausgangssubstanz	Nr.	Umsetzungen) *) **)		Endprodukte (%), bezogen auf Ausgangssubstanz ***)
	<u>3</u>	4	2, 4	 $\frac{44}{79\%}$ $\frac{47}{21\%}$
	<u>40</u>	4	3, 0	 $\frac{37}{40\%}$ $\frac{48}{60\%}$
	<u>41</u>	4	3, 5	 $\frac{39}{32\%}$ $\frac{49}{68\%}$
	<u>37</u>	2	0, 7	 $\frac{37}{69\%}$ $\frac{48}{31\%}$
	<u>39</u>	2	1, 6	 $\frac{39}{34\%}$ $\frac{49}{66\%}$

Das Iminiumsalz 43 steht mit seinem entsprechenden Carbinol - amin 44 in einem pH-abhängigen Gleichgewicht. Obwohl aus Gründen des niedrigen pH-Wertes der Lösung das Gleichgewicht größtenteils auf der Seite des Iminiumsalzes 43 liegt, ge - nügt eine geringe Menge des Carbinolamins 44, um die Dehy - drierung in Gang zu halten. Die Dehydrierung verläuft über einen N-merkurierten Komplex 45, aus dem heraus die stereo - elektronische trans-Eliminierung des α -Methinprotons durch ein Acetat-Ion formuliert werden kann. Das dabei entstehende α -Hydroxy-Iminiumsalz 46 lagert sich unter Protonenabspaltung zum Lactam 47 um.

Sowohl bei der Dehydrierung von 3, als auch bei den in 4- Stellung mit Sauerstofffunktion versehenen Derivaten 40 und 41 war jeweils Lactam, in den beiden letzteren Fällen sogar zum überwiegenden Teil, entstanden. Ausgangssubstanz war aufgrund der Untersuchungen in keinem Falle mehr nachweisbar. Sämtliches eingesetztes Piperidinderivat war mindestens bis zum Iminiumsalz oxidiert worden.

Da Carbinolamine wegen ihrer Thermolabilität nicht di - rekt gc analysierbar sind, wurde ein aliquoter Teil des quecksilberfreien Dehydrierungsansatzes nach Ansäuern mit Natriumborhydrid reduziert. Nach quantitativer alkalischer Extraktion mit Dichlormethan erfolgte zunächst gc Identifi - zierung der Komponenten durch Mischspritzen mit den reinen Substanzen und anschließend quantitative Bestimmung. Gefun - denes Piperidinderivat wurde als Carbinolamin berechnet.

Der Vorgang der Lactambildung aus dem Carbinolamin war unter Standardbedingungen, d.h. nach zwei Stunden bei 100°, wegen des geringen pH der Lösung und der damit verbundenen geringen Konzentration an Carbinolamin noch nicht abgeschlossen. Deshalb erhielt man bei den Dehydrierungen des Piperidinderivates 3 und auch bei den anderen Derivaten mit gleichem Alkylsubstitutionsmuster stets Gemische aus Carbinolamin und Lactam.

Bei Einsatz der Carbinolamine 37 und 39 in die Dehydrierung konnte man ebenfalls nur teilweise Entstehung der entsprechenden Lactame 48 und 49 beobachten, was auf den herrschenden pH zurückzuführen ist.

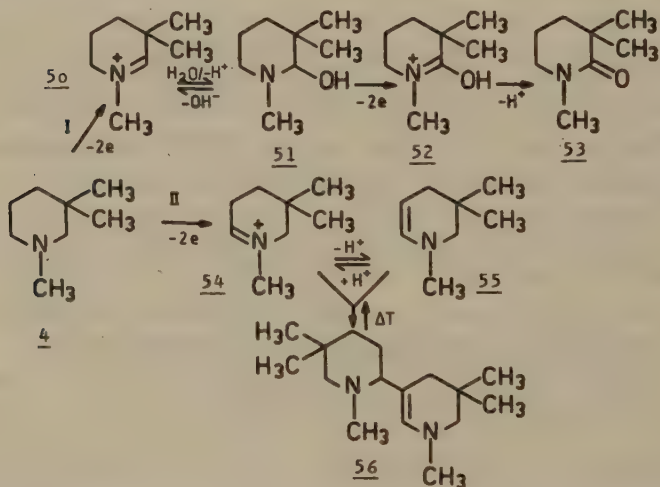
Aus Tabelle 4 ist zu entnehmen, daß Carbinolamine etwa in gleichen Größenordnungen mit Quecksilber(II)-acetat dehydriert wurden, in denen bei den entsprechenden Piperidinderivaten ein über zwei Oxidationsäquivalente hinausgehender Verbrauch an Dehydrierungsreagenz stattgefunden hatte. Obwohl bei der Quecksilber(II)-acetat-Dehydrierung von Carbinolaminen - im Hinblick auf das Oxidans - keine stöchiometrische Entstehung von Lactamen zu beobachten ist, kann der Reaktionsweg der Lactambildung aus Piperidinen über eine Carbinolaminzwischenstufe als gesichert gelten.

4.4. 1,3,3-Trimethylpiperidin (4)

Mit 1,3,3-Trimethylpiperidin (4) lag eine Modellsubstanz vor, die mit zwei freien α -Methylengruppen einen komplexen Dehydrierungsablauf erwarten ließ.

Bei der Quecksilber(II)-acetat - Dehydrierung von 4 erhielten Leonard und Hauck ¹¹⁾ 15 Prozent eines Lactams und insgesamt 68 Prozent eines Basengemisches. Ohne eine genaue Angabe über die mengenmäßige Zusammensetzung der Basenfraktion zu machen, beschrieben die Autoren ein Tetrahydropyridinderivat 54 im Gemisch mit 4 und die Tetrahydroanabasinverbindung 56.

Bei unseren Untersuchungen ergab die Aufarbeitung einer Quecksilber(II)-acetat - Dehydrierung neben der Basenphase eine Neutralphase, die, gc analysiert, nur aus einem Produkt bestand (Tabelle 5).



Theoretisch hätten bei der Dehydrierung von 4 zwei neutrale Substanzen, das 2-Lactam 53 und ein in 6-Stellung isomeres Derivat, entstehen können. Der isolierte Neutralstoff konnte aufgrund spektroskopischer Untersuchungen eindeutig als das 2-Lactam 53 identifiziert werden.

Tabelle 5: Quecksilber(II)-acetat - Dehydrierung von 4 und 55

Ausgangssubstanz	Nr.	Umsetzungen (*) (**)		Endprodukte (%), bezogen auf Ausgangssubstanz (***)
	<u>4</u>	4	2, 4	 <u>51</u> 16% <u>53</u> 12% <u>56</u> 69%
	<u>56</u>	4	0, 2	 <u>56</u> 90% <u>57</u> < 0, 1%

Die Basenphase bestand nach dc Analyse aus zwei Produkten, die als das Carbinolamin 51 und das Tetrahydroanabasin - derivat 56 identifiziert wurden. Ausgangssubstanz 4 war nicht mehr nachzuweisen.

Nach Alterung einer Charge des öligen Basengemisches konnte das Dimer 56 durch Destillation allein und analysen - rein dargestellt werden. Die beschriebene ¹¹⁾ Trennung des Basengemisches durch fraktionierte Kristallisation der Per - chlorate blieb erfolglos.

Auch Vakuumdestillation am Kugelrohr brachte ein wenig befriedigendes Ergebnis, denn nur aus der Kühlfalle konnten geringe Mengen des Carbinolamins 51 dc-rein isoliert werden.

*), **), ***): Erklärungen s. S. 15 !

Erst durch Perforation des Basengemisches aus gepufferten Lösungen bei pH 7,5 und 10 ließen sich das Tetrahydroana - basinderivat 56 und das Carbinolamin 51 vollständig voneinander trennen.

Die Struktur der Basen 51 und 56 konnte NMR-spektroskopisch sowohl im 270 MHz ^1H -Doppelresonanzexperiment, als auch durch ^{13}C -Messungen bestätigt werden.

Nach der Dehydrierung von 1,3,3-Trimethylpiperidin (4) mit Quecksilber(II)-acetat mußten im essigsäuren Ansatz neben dem 2-Lactam 53 nur noch die Iminiumsalze 50 und 54 vorhanden gewesen sein, denn nach Reduktion im sauren Milieu mit Natriumborhydrid konnte neben dem 2-Lactam 53 nur noch die Ausgangssubstanz 4 nachgewiesen werden.

Der Dehydrierungsweg I lieferte das Iminiumsalz 50 als Primärdehydrierungsprodukt. Dieses Iminiumsalz konnte aus Gründen der Substitution nur mit seinem Carbinolamin 51 im pH-abhängigen Gleichgewicht stehen.

Auch wenn sie nur in geringem Anteil bei schwach saurem pH-Wert vorliegt, kann die Carbinolaminform 51 aus diesem Gleichgewicht durch Dehydrierung entfernt werden. Als stabiles Endprodukt reicherte sich im Ansatz das Lactam 53 an. Der Ablauf dieser Reaktion glich den in Kapitel 4.3.2. beschriebenen Dehydrierungen.

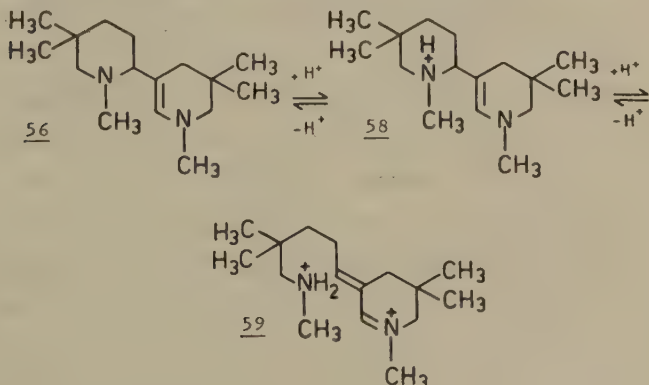
Erfolgte die Dehydrierung des Ausgangsamins 4 in 6-Stellung im Sinne des Reaktionsweges II, so konnte ein Iminiumsalz 54 formuliert werden, das mit seinem Enamin 55 in einem pH - abhängigen Gleichgewicht stand.

Der pH-Wert ist aber unter Standardbedingungen der Quecksilber(II)-acetat - Dehydrierung schon so niedrig, daß das Gleichgewicht nahezu vollständig auf die Seite des Iminiumsalzes 54 verschoben ist und nur ein sehr geringer Anteil des Enamins 55 noch vorhanden sein könnte, während praktisch kein Carbinolamin im Gleichgewicht vorkommt.

Deshalb bleibt die Dehydrierung auf der Stufe des Primärdehydrierungsproduktes stehen, wenn der Reaktionsweg II eingeschlagen wird. Hier lagen also die in Kapitel 4.1. beschriebenen Reaktionsverhältnisse vor.

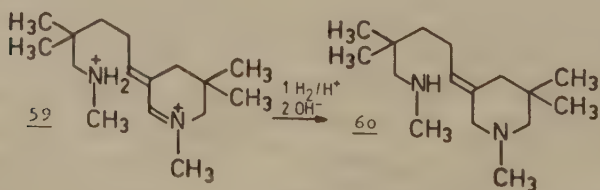
4.4.1. Tetrahydroanabasinderivat 56

Die Dehydrierung von 56 ergab bei einer nur sehr bescheidenen Umsetzung Spuren des 6-Lactams 57. Auch hier zeigte sich bei analog den in Kapitel 4.1. durchgeführten Untersuchungen, daß grundsätzlich durch Dehydrierung von Dimeren Lactame entstehen können und daß demzufolge im Dehydrierungsansatz des Ausgangsamins 4 praktisch kein Dimer 56 vorhanden gewesen sein konnte. Wie im Modellversuch nachgewiesen, führte das Dimer 56 in saurem Milieu eine vinyloge Aminalspaltung durch:



Auch in diesem Fall konnte durch Darstellung des analysenreinen Monoperchlorates 58 der Ort der Monoprotonierung festgelegt werden. Bei einem Überschuß von mehr als zwei Mol Säure pro Mol Dimer trat vollständige Spaltung zur Verbindung 59 ein, sofern ein protisch polares Lösungsmittel vorlag. Diese Tatsache konnte durch $^1\text{H-NMR}$ - spektroskopische Untersuchungen untermauert werden.

Aufgrund der angestellten Überlegungen (s. 16) trat wohl auch bei der Dehydrierung des Dimers 56 eine vinyloge Aminalspaltung zu einem nicht mehr dehydrierbaren Spalt - produkt 59 ein. Nach Reduktion des mineralsauren quecksilber - freien Dehydrierungsansatzes mit Natriumborhydrid konnte des - halb in der Basenphase ein β,γ -ungesättigtes Aminoalkylpiperi - dinderivat 60 neben etwa 15 Prozent der Ausgangssubstanz 4 dc und gc nachgewiesen werden. Das überproportionale Vor - handensein der Substanz 4 im Reduktionsansatz deutete wieder auf ein sich langsam einstellendes Gleichgewicht Dimer / Monomere hin.

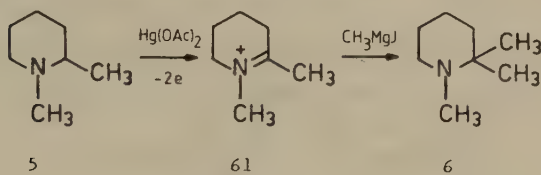


4.5. Dehydrierungen weiterer N-tertiärer Piperidin- derivate verschiedenen Substitutionsmusters

4.5.1. 1,2-Dimethylpiperidin (5) und 1,2,2-Trimethyl- piperidin (6)

4.5.1.1. Darstellung von 1,2,2-Trimethylpiperidin (6)

Für 1,2,2-Trimethylpiperidin (6) wurde ein Darstellungs-
weg beschrieben, der, von 1,2-Dimethylpiperidin (5) aus-
gehend, über Quecksilber(II)-acetat - Dehydrierung zum
Iminiumsalz 61 führte ¹¹⁾.



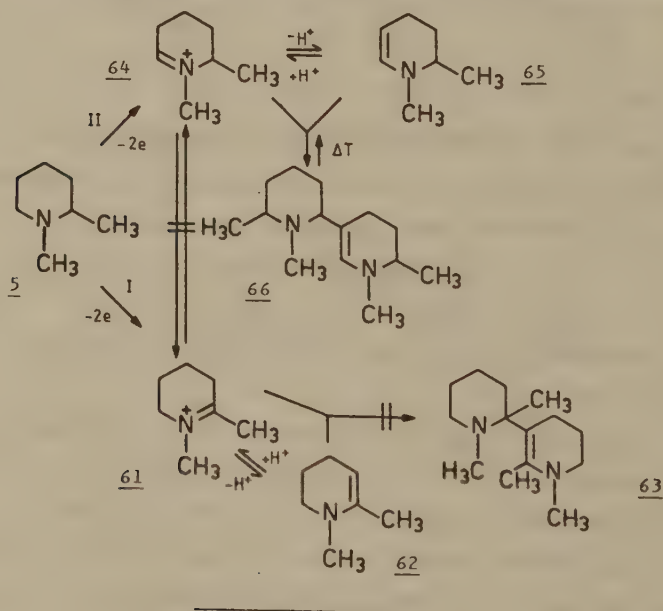
Das Iminiumperchlorat 61 wurde dabei einer Grignard-
Reaktion mit Methylmagnesiumiodid unterzogen und ergab in
schlechten Ausbeuten das N-tertiäre Piperidinderivat 6,
das als Pikrat identifiziert werden konnte.

Beim Nacharbeiten dieser Vorschrift kamen wir zu anderen
Ergebnissen.

Neben nicht umgesetztem Ausgangsprodukt 5 konnten bei
der Quecksilber(II)-acetat - Dehydrierung nach alkalischer
Aufarbeitung des quecksilberfreien Ansatzes zwei Dehy-
drierungsprodukte isoliert werden, von denen eines als das
Enamin 62 über sein entsprechendes Iminiumsalz 61 und das
andere als Dimer 66 identifiziert wurde (Tabelle 6).

Tabelle 6: Quecksilber(II)-acetat - Dehydrierungen von
5 und 6

Ausgangssubstanz	Nr.	Umsetzungen		Endprodukte (%), bezogen auf Ausgangssubstanz ***)
		*)	**)	
	<u>5</u>	4	1,2	<u>5</u> 10% Dimer <u>66</u> 20% <u>62</u> 60%
	<u>6</u>	4	1,0	<u>6</u> 60% <u>67</u> 30%



*), **), ***): Erklärungen s. S. 15 !

Das als Hauptprodukt isolierte Enamin 62 war nach bekanntem Mechanismus über den Reaktionsweg I entstanden. Man kann annehmen, daß im Falle des Reaktionsweges I im N-merkuriierten Komplex die Methylgruppe am α -Kohlenstoffatom äquatoriale Position eingenommen haben mußte, damit stereoelektronische Dehydrierung in 2-Stellung zu 60 stattfinden konnte.

Die bei der alkalischen Aufarbeitung des Iminiums Salzes entstandene konjugate Base 62 war wegen sterischer Hinderung wohl kaum in der Lage, zu 63 zu dimerisieren und konnte deshalb als Monomer isoliert werden.

Die zweite aus dem Ansatz isolierte Base wies einen Siedepunkt von 98° bei 0,3 Torr auf.

Da die Monomeren im allgemeinen einen sehr viel höheren Dampfdruck besitzen, konnte ein Enamin ausgeschlossen werden ¹¹⁾.

Bei der Reaktion mußte also die Dehydrierung nicht nur in 2-, sondern auch in 6-Stellung stattgefunden haben (Reaktionsweg II). Das dabei entstandene Iminiumsalz 64 ergab bei alkalischer Aufarbeitung das Enamin 65, das sofort zu 66 dimerisierte. Die Lage der IR-Absorptionsbande der isolierten Base bei 1665 cm^{-1} wies auf ein substituiertes Enamin hin ⁴¹⁾, und die Molmasse von $m/e = 222$ bestätigte ein dimeres Produkt. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erschien das einem Proton entsprechende olefinische Signal bei $\delta = 5,67\text{ ppm}$,

41) A. G. Cook, " Enamines: Synthesis, Structure, and Reactions ", Verl. M. Dekker, New York & London 1969, 38

welches diese Annahme stützte. Gleichzeitig wies es aber zwei sehr ähnliche Spezies etwa im Verhältnis 1 : 1 auf.

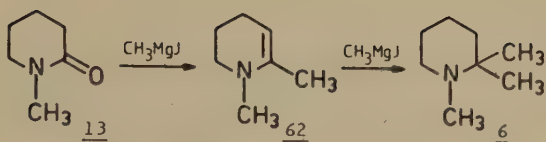
Ein Gemisch beider Dimeren 63 und 66 konnte ausgeschlossen werden, da das Dimer 63 kein olefinisches Proton enthält und in einem solchen Falle nur der Bruchteil eines olefinischen Protons registriert werden durfte.

Das ^1H -NMR konnte deshalb nur von einem Diastereomeren-gemisch 66 hervorgerufen worden sein, dessen Entstehung auf folgende Art möglich war:

Bei der Dehydrierung von 1,2-Dimethylpiperidin (5) mit Quecksilber(II)-acetat mußten parallel sowohl die α -Methingruppe (Reaktionsweg I) als auch die α -Methylengruppe dehydriert worden sein (Reaktionsweg II). Die Dehydrierung verlief dabei bevorzugt in Richtung des tertiären C-Atoms ¹⁵⁾, weil die dabei entstehende Iminium/tert. Carbenium - Verbindung 61 eine höhere Stabilität aufweist als ein Iminium/sek. Carbeniumion 64 . Das Iminiumsalz 64 dimerisierte mit dem bei höherem pH entstehenden Enamin 65 unter Ausbildung eines neuen Asymmetriezentrums zu 66.

Da die Darstellung des 1,2,2-Trimethylpiperidins (6) nicht auf dem beschriebenen Weg erfolgen konnte, wurde die Methode von Lukes und Grossmann ⁴²⁾ angewendet.

42) R. Lukes und O. Grossmann, Collect. Czech. Chem. Commun.
8, 533 (1936)



Hierbei wurde 1-Methylpiperidon-2 (13) mit einem Überschuß an Methylmagnesiumiodid versetzt und bei Temperaturen oberhalb 72° umgesetzt.

Dabei bildet sich nach dem Mechanismus einer Grignard-Reaktion über ein Enamin-Zwischenprodukt 62 das Piperidin-derivat 6. Die Einhaltung der Reaktionstemperatur ist wichtig, da nachgewiesen werden konnte, daß bei zu geringen Temperaturen, z. B. durch ungenügende Abdestillation des eingesetzten Ether - Benzolgemisches, die Reaktion auf der Stufe des Zwischenproduktes stehenbleibt.

Das Zwischenprodukt 62 wurde in Form seines Iminium-salzes 61 isoliert und spektroskopisch charakterisiert.

Aber auch nach der Methode von Lukes und Grossmann ⁴²⁾ konnten nur Ausbeuten von 30 Prozent 1,2,2-Trimethylpiperidin (6) erhalten werden.

4.5.1.2. Dehydrierung von 1,2,2-Trimethylpiperidin (6)

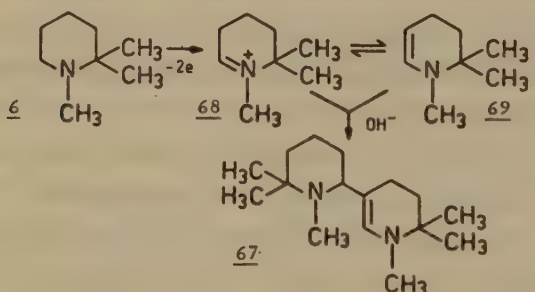
Da das Piperidinderivat 6 eine blockierte α -Position zum Stickstoff aufweist, ist bei diesem Molekül die Richtung einer möglichen Dehydrierung bereits vorgegeben und die Anzahl der denkbaren Reaktionsprodukte dadurch eingeschränkt.

Aus 6 erhielt man nach der Dehydrierung und alkalischer Aufarbeitung des Quecksilber(II)-acetat - Ansatzes

nur ein Dehydrierungsprodukt (Tabelle 6).

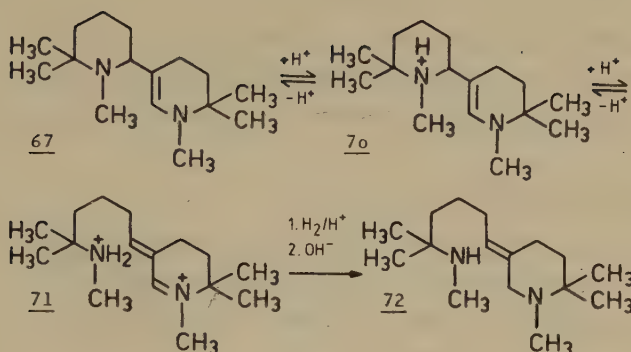
Vergleichbar mit der in Kapitel 4.1. beschriebenen Dehydrierung reagierte das Ausgangsamin 6 nur unvollständig und nur bis zur Iminiumsalzstufe 68. Die beiden Methylgruppen am α -Kohlenstoff üben eine sterische Hinderung aus und erschweren vermutlich die Bildung des N-merkurierten Komplexes, was die geringe Ausbeute erklärt.

Bei höherem pH reagieren Iminiumsalz 68 und Enamin 69 in einer Aldiminkondensationsreaktion zum Tetrahydroanabasinderivat 67. Ein Lactam konnte nicht nachgewiesen werden.



4.5.1.3. Tetrahydroanabasinderivat 67

Wie die in den Kapiteln 4.1. und 4.4. beschriebenen dimeren Verbindungen führte auch das Tetrahydroanabasinderivat 67 eine vinyloge Aminalspaltung durch:



67 ließ sich zwar mit einem Überschuß etherischer Perchlorsäure in das offenkettige Ammonium-Iminiums Salz 71 überführen, jedoch gelang es nicht, ein monoprotoniertes Salz 70 auf bekanntem Wege kristallin darzustellen. Es fielen stets ölige Produkte an. Der Beweis der Strukturen des Dimeren 67 und seines Diperchlorates 71 gelang durch 270 MHz- 1H -NMR - Doppelresonanzversuche.

Der chemische Beweis der Struktur eines offenkettigen Ammonium-Iminiums Salzes 71 war analog der in den Kapiteln 4.1. und 4.4. beschriebenen Verbindungen durch partielle Reduktion des Spaltproduktes an der Iminiumdoppelbindung in saurem Milieu mit Natriumborhydrid möglich.

Nach alkalischer Aufarbeitung des Reduktionsproduktes wurde das β, γ -ungesättigte Aminoalkylpiperidinderivat 72 isoliert, dessen Struktur ebenfalls spektroskopisch gesichert werden konnte.

4.5.2. Weitere N-tertiäre Piperidinderivate

4.5.2.1. 1,2,2,6,6-Pentamethylpiperidin (7)

Das N-tertiäre Piperidinderivat 7 ist als jeweils in α -Position zum Stickstoff doppelt methylierte Verbindung nicht in der Lage, ein alicyclisches Carbinolamin oder Enamin zu bilden.

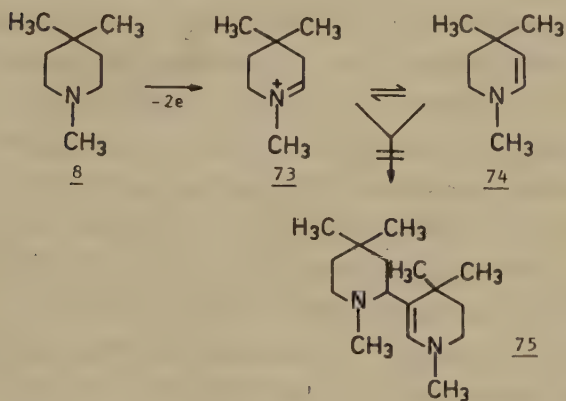
Erwartungsgemäß erwies sich 7 als mit Quecksilber(II)-acetat nicht dehydrierbar und wurde als einziges Produkt aus dem Ansatz wieder isoliert. Die Ergebnisse von Leonhard und Hauck ¹¹⁾ wurden damit bestätigt (Tabelle 7).

4.5.2.2. 1,4,4-Trimethylpiperidin (8)

1,4,4-Trimethylpiperidin (8) ist eine Modells substanz, bei der jeweils beide α - und β -Positionen zum Stickstoff Möglichkeiten zur Reaktion bieten, sodaß grundsätzlich Iminiumsalze, Enamine, Dimere, Carbinolamine oder Lactame entstehen können.

Die Darstellung von 8 erfolgte nach Leonard und Hauck ¹¹⁾. Die Dehydrierung von 8 mit Quecksilber(II)-acetat entsprach formell einer unvollständigen Einstufendehydrierung (Tabelle 7). Als einziges Dehydrierungsprodukt trat nach alkalischer Aufarbeitung ein Tetrahydropyridinderivat 74 auf, das spektroskopisch identifiziert wurde. Ein Teil des Ausgangsproduktes 8 wurde zurückgewonnen. Neutrale oder dimere basische Verbindungen konnten nicht nachgewiesen werden. Die Ergebnisse standen mit den Literaturangaben ¹¹⁾ in Einklang. Unter Standardbedingungen einer Quecksilber(II)-acetat - Dehydrierung war nach bekanntem Muster das Iminium-

salz 73 entstanden, das mit seiner konjugaten Base 74 im Gleichgewicht vorlag. Bei der Aufarbeitung konnte aber durch die sterische Hinderung am Enamin 74 keine Dimerisierung mit 73 zum Tetrahydroanabasinderivat 75 stattfinden, sodaß das Monomer erhalten blieb.



Erst bei destillativer Aufarbeitung des isolierten Basen-gemisches 8 und 74 konnte durch thermische Einwirkung eine partielle Dimerisierung der monomeren Dehydrierungsprodukte zu 75 erreicht werden.

4.5.2.3. 1,3-Dimethylpiperidin (9)

Das β -alkylsubstituierte Piperidinderivat 9 wurde formell in einer unvollständigen Einstufendehydrirung mit Quecksilber(II)-acetat umgesetzt. Nach alkalischer Aufarbeitung konnten die in Tabelle 7 aufgeführten Produkte isoliert

und dc, gc bzw. durch GC-MS identifiziert werden.

Die Basenfraktion setzte sich aus nicht umgesetztem Ausgangsamin 9, dem Enamin 76 und dem als Hauptprodukt vor - liegenden Diastereomere ngemisch des Dimers 77 zusammen. Das Dimer 77 konnte $^1\text{H-NMR}$ - spektroskopisch analog dem in Kapitel 4.5.1.1. beschriebenen Dimer 66 identifiziert werden.

Ein geringer Anteil Neutralphase, der nach der Dehydrie - rung erhalten wurde, setzte sich, gc analysiert, aus zwei Komponenten, den Lactamen 78 und 79, zusammen. Das 2-Lactam 78 war den in den Kapiteln 4.2. und 4.4. beschriebenen Me - chanismen entsprechend entstanden, während das nur zu ge - ringem Bruchteil vorhandene isomere 6-Lactam 79 auf eine relativ hohe 6-Carbinolaminstabilität im ersten Dehydrie - rungsschritt hindeutete. In diesem Falle wich der Queck - silber(II)-acetat - Dehydrierungsmechanismus von dem im Kapitel 4.4. beschriebenen Reaktionsablauf ab, denn dort konnten nicht einmal Spuren des entsprechenden Lactams 57 nachgewiesen werden.

Das Ergebnis der Quecksilber(II)-acetat - Dehydrierung von 9 bestätigte die in vorangegangenen Untersuchungen an β -alkylsubstituierten N-tertiären Piperidinderivaten auf - gestellten Mechanismen. Die dabei getroffene Feststellung, daß eine Alkylierung in 3-Stellung eine Zweistufendehydrierung zum Lactam fördert, wurde dadurch untermauert.

4.5.2.4. Chinuclidin (80),

1-Methyl-4-hydroxy-piperidin (81), 1-Methylpiperidon-4 (82),
2-Methyl-tetrahydroisochinolin (83)

Chinuclidin (80) konnte mit Quecksilber(II)-acetat nicht dehydriert werden (Tabelle 7). Diese Modells substanz erfüllte

aus zwei Gründen nicht die Forderungen, die an die stereo - elektronische Dehydrierbarkeit von tertiären cyclischen Ami - nen gestellt werden. Die Verbindung 80 liegt in einer Wannen - form vor. Dadurch kann das freie Elektronenpaar des Stick - stoffs in diesem starren bicyclischen System nicht in trans - axiale Stellung zu seinem benachbarten Wasserstoff gebracht werden. Weiterhin widerspräche die Dehydrierung von 80 zum Iminiumsalz der Bredt'schen Regel, da der Stickstoff hier ein Brückenkopfatom bildet.

Bei der Dehydrierung des 1-Methyl-4-hydroxy-piperidins (81) mußte aufgrund der Umsetzungsrate angenommen werden (Tabelle 7), daß zunächst wie im Falle der Dehydrierung von 1-Methyl - piperidin (1) ein Iminiumsalz 84 entstanden war, jedoch traten beim Alkalisieren des quecksilberfreien Ansatzes Nebenreaktionen auf, die zu einem dc uneinheitlichen basi - schen Polymerisat führten. Analog der Dehydrierung und Auf - arbeitung von 1 konnte angenommen werden, daß als Sekundär - produkt im Alkalischen aus einer Verbindung 85, die gleich - zeitig ein vinyloges Carbinolamin und Enamin darstellt, ei - dimeres Dihydroxy-tetrahydroanabasinderivat 86 entstanden war.

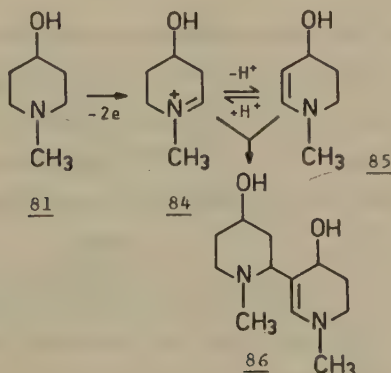


Tabelle 7: Quecksilber(II)-acetat - Dehydrierungen der
Modellschubstanzen aus Kapitel 4.5.2.

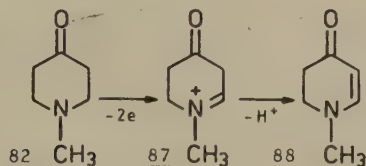
Ausgangssubstanz	Nr.	Umsetzung (*)	Umsetzung (**)	Endprodukte, (%), bezogen auf Ausgangssubstanz (***)
	<u>7</u>	4	0	keine Dehydrierung
	<u>8</u>	4	1, 1	$\frac{8}{35\%}$ $\frac{72}{65\%}$
	<u>9</u>	4	1, 7	$\frac{9}{15\%}$ $\frac{76}{10\%}$ $\frac{77}{65\%}$
	<u>80</u>	4	0	$\frac{78}{3\%}$ $\frac{79}{0,2\%}$ keine Dehydrierung
	<u>81</u>	4	1, 4	Polymerisat
	<u>82</u>	4	1, 9	$\frac{88}{85\%}$
	<u>83</u>	4	2, 2	$\frac{89}{77\%}$ $\frac{90}{8\%}$

*) , **) , ***) : Erklärungen s. S. 15 !

86 konnte ebenfalls als vinyloges Carbinolamin und Enamin angesehen werden; aus den Verbindungen 85 und 86 war eine Polymerisation denkbar ²⁵⁾.

Das IR - Spektrum (CCl_4) des basischen Polymerisats zeigte gewisse Gemeinsamkeiten mit dem Dimer 11, denn die Enaminbanden bei $\tilde{\nu} = 1665 \text{ cm}^{-1}$ waren lagegleich. Obwohl das ^1H -NMR - Spektrum (CDCl_3) starke Uneinheitlichkeit aufwies, waren verbreiterte Signale um $\delta = 5,75 \text{ ppm}$ vorhanden, die evtl. auf Enaminstrukturen deuten können.

Die Umsetzung des Aminoketons 82 lieferte bei fast quantitativer Einstufendehydrierung nur ein Produkt, das über das Keto-Iminiumsalz 87 entstanden sein mußte. Bei höherem pH bildete sich daraus das Enaminoketon 88, das als vinyloges Lactam besonders resonanzstabilisiert ist, sodaß eine übliche Dimerisierung nicht mehr möglich ist:



2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (83) ließ sich im Zuge einer Quecksilber(II)-acetat - Dehydrierung in guten Ausbeuten nach entsprechender Aufarbeitung in das Carbinolamin 89 überführen. Als Nebenprodukt trat das Lactam 90 auf, während Ausgangsverbindung 83 nicht mehr vorhanden war (Tabelle 7).

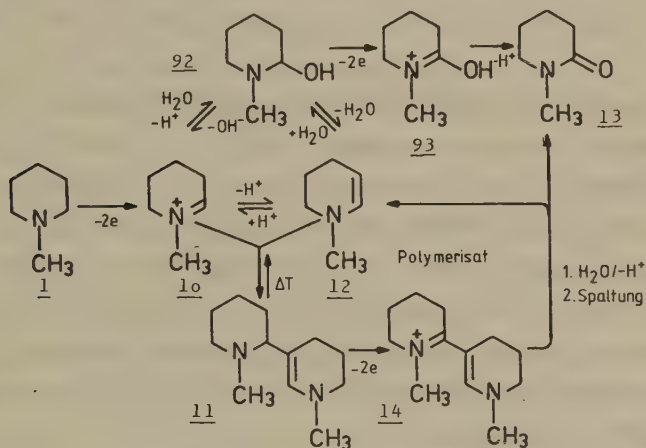
Aus dem Ergebnis ist zu entnehmen, daß einfache benzo - kondensierte N-tertiäre Piperidinderivate offensichtlich ähnliche Dehydrierungseigenschaften aufweisen wie die entsprechenden alkylsubstituierten Verbindungen. Die stereo - elektronische Dehydrierung verläuft bevorzugt in Richtung C-1, die wahrscheinlich wegen der Ausbildung des besser resonanzstabilisierten Kations 91 und evtl. auch aus kon - formativen Gründen im N-merkurierten Komplex begünstigt ist.

5. Dehydrierungen mit Quecksilber(II)-EDTA

5.1. 1-Methylpiperidin (1)

Die Dehydrierung von 1-Methylpiperidin (1) mit Quecksilber(II)-EDTA lief als unvollständige Zweistufendehydrierung ab. Nach alkalischer Aufarbeitung konnten als Endprodukte neben basischem Polymerisat 35 bis 40 Prozent des Dimers 11 und 58 Prozent des entsprechenden Lactams 13 isoliert werden (Tabelle 8).

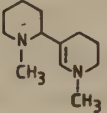
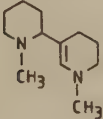
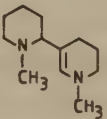
Die Entstehung des Lactams 13 ist grundsätzlich (vergl. auch Kap. 4) auf zwei Wegen möglich:



Die Dehydrierung des Ausgangsamins 1 erfolgt nach bekanntem Mechanismus zum Iminiumsalz 10, das mit seiner Enaminform 12 pH-abhängig im Gleichgewicht vorliegt.

Da der pH-Wert der Dehydrierungslösung im Gegensatz zu der in Kapitel 4 beschriebenen Quecksilber(II)-acetat - Methode um zwei Einheiten höher liegt, muß angenommen werden, daß die Bedingungen zur Bildung von Carbinolaminen hier günstiger sind.

Tabelle 8: Quecksilber(II)-EDTA - Dehydrierungen von 1 und 11

Ausgangssubstanz	Nr.	Umsetzung		Endprodukte (%), bezogen auf Ausgangssubstanz ***)
		*)	**)	
	<u>1</u>	4	3,1	<u>11</u> 35-40%  <u>13</u> 58% 
	<u>11</u>	4	4,2	<u>11</u> 50%  <u>13</u> 29% 

Deshalb ist in diesem Fall von einem pH-abhängigen Gleichgewicht zwischen Iminiumsalz, Enamin und Carbinolamin auszugehen ²⁹⁾. Das Gleichgewicht kann durch zwei Weiterreaktionen beeinflusst werden. Das Carbinolamin 92, das vermutlich den geringsten Anteil im Gleichgewicht besitzt, kann offenbar mit Quecksilber(II)-EDTA stereoelektronisch dehydriert werden. Das eigentliche Dehydrierungsprodukt, das Hydroxy-Iminiumsalz 93, spaltet ein Proton ab und lagert sich zum Lactam 13 um.

*) zur quantitativen Lactambildung theoretisch benötigte Oxidationsäquivalente

**) anhand des gefundenen Quecksilbers ermittelter tatsächlicher Verbrauch in Oxidationsäquivalenten

**) nach alkalischer Aufarbeitung

Die zweite Möglichkeit der Weiterreaktion besteht darin, daß sich äquimolare Mengen Iminiumsalz 10 und Enamin 12 in einer Aldiminkondensationsreaktion zum Dimer 11 ver - binden können. Enamin 12 und Dimer 11 sind in der Lage, entweder zu polymerisieren ²⁵⁾, oder Dimer 11 wird als α -alkylsubstituiertes Piperidinderivat stereoelektronisch weiterdehydriert. Das dabei entstehende dimere Iminiumsalz 14 hydrolysiert und wird in Enamin 12 und Lactam 13 ge - spalten. Durch die Rückführung des Enamins 12 in das Mono - merengleichgewicht können wieder beide genannten Dehydrie - rungswege zum Lactam 13 eingeschlagen werden: Entweder der direkte Weg der Dehydrierung des Carbinolamins 92 oder der " intermolekulare Dehydrierungsweg " über das Dimer 11.

Durch Ansäuern des Ansatzes und Reduktion nach Be - stimmung der Umsetzungsrate konnte gc nachgewiesen werden, daß nur Ausgangsamin 1 und Lactam 13 im Ansatz vorhanden waren. Das Reduktionsprodukt des Dimers 11 im Säuren mit Natriumborhydrid, das β,γ -ungesättigte Aminoalkylpiperidin - derivat 16, wurde nicht nachgewiesen. Das bedeutete, daß entweder Dimer 11 sofort weiterreagierte, ohne sich im An - satz anzureichern, oder daß der pH der Dehydrierungslösung von etwa 6 nicht ausreichte, um eine Dimerisierung zu be - günstigen.

Tatsächlich konnte nachgewiesen werden, daß die Lactam - ausbeute bei der Quecksilber(II)-EDTA - Dehydrierung von 1-Methylpiperidin (1) stark abhängig vom jeweils herr - schenden pH-Wert der Dehydrierungslösung war.

Dazu wurden wäßrige Essigsäurelösungen verschiedener Säurekonzentration unter den Standardbedingungen einer Quecksilber(II)-EDTA - Dehydrierung eingesetzt (Tabelle 9).

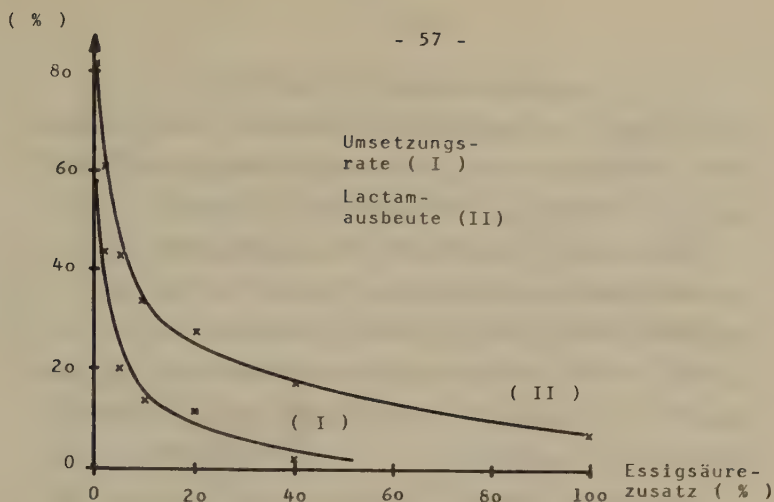
Tabelle 9: Quecksilber(II)-EDTA - Dehydrierung von 1-Methylpiperidin (1), Ausbeute an Lactam 13 in Ab - hängigkeit vom Essigsäurezusatz

Essigsäurezusatz (%)	Lactamausbeute (%) *	**))	***)
0	58	82	5,5-6,0
2,5	44	61	4,0-4,5
5	20	43	4,0
10	14	34	3,5-4,0
20	12	28	3,0-3,5
40	2	18	3,0-3,5
100	0	7	2,5

*) berechnet auf Ausgangssubstanz 1

**) anhand gefundenen Quecksilbers ermittelter tatsäch -
licher Verbrauch an Dehydrierungsreagenz in %;
vier Oxidationsäquivalente $\hat{=}$ 100 %

***) pH-Bereich der Lösung (Acilit ^R, 25°)



Aus der Tabelle und der Graphik ist zu entnehmen, daß die Ausbeute an Lactam 13 schon bei geringen Essigsäurekonzentrationen stark abnimmt. Die Dehydrierung blieb wegen der Verringerung des pH auf der Stufe des Iminiums Salzes 10 stehen, das in basischem Fließmittel dc als Dimer 11 identifiziert wurde. Bei höheren Essigsäurekonzentrationen als 20 Prozent war die Löslichkeit des Quecksilber(II)-Komplexes herabgesetzt, ein Teil des Dehydrierungsreagenzes blieb ungelöst. Trotzdem erfolgte noch geringe Umsetzung zum Iminiumsalz 10.

Die Gewinnung des monomeren Produktes aus der Einstufendehydrierung von 1 war nicht möglich, da in jedem Falle der Isolierung bei erhöhtem pH gearbeitet werden mußte und dabei stets Dimerisierung zu 11 eintrat.

5.1.1. Tetrahydroanabasinverbindung 11

Die Gültigkeit des Reaktionsmechanismus der Quecksilber(II)-EDTA - Dehydrierung von 1 sollte durch Dehydrierung des Tetrahydroanabasinderivates 11 überprüft werden.

Trotz einer Quecksilberabscheidung, die einer quantitativen Zweistufendehydrierung entsprach, war nur etwa ein Viertel des Substrates in Lactam 13 überführt worden, während nach alkalischer Aufarbeitung die Hälfte von 11 nicht umgesetzt wiedergewonnen werden konnte und der Rest polymerisiert war (Tabelle 8).

Wenn Dimer 11 allein die Vorstufe des Lactams 13 bei der Dehydrierung gewesen wäre, hätte ein größerer Anteil Lactam 13 gefunden werden müssen. Deshalb muß angenommen werden, daß die Bildung von Lactam 13 nur in untergeordnetem Maße durch Dehydrierung von Dimer 11 stattfindet.

Es ist auch denkbar, daß unter Standardbedingungen der Dehydrierung " thermische " Spaltung von 11 in die Monomeren eintritt und der Reaktionsweg der Lactambildung über das Carbinolamin 92 und das Hydroxy-Iminiumsalz 93 eingeschlagen würde.

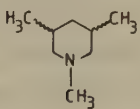
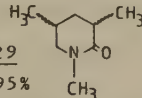
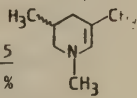
Aus den Ergebnissen der Dehydrierung von 1 konnte abgeleitet werden, daß neben Tetrahydroanabasinverbindungen hauptsächlich Carbinolamine vom Typ 92 die Schlüsselsubstanzen für mechanistische Untersuchungen der Zweistufendehydrierung N-tertiärer Piperidinderivate mit Quecksilber(II)-EDTA sind.

5.2. 1,3,5-Trimethylpiperidin (2)

1,3,5-Trimethylpiperidin (2) wurde von Quecksilber(II)-EDTA in einer vollständigen Zweistufendehydrierung fast quantitativ zum Lactam 29 dehydriert (Tabelle 10).

Die Dehydrierung verlief dabei nach dem in Kapitel 4.2. (S. 24) aufgeführten Schema. Die höhere Ausbeute an Lactam 29 war durch das wegen des höheren pH-Wertes der Dehydrierungslösung weiter auf der Seite der konjugierten Basen 25 und 26 liegenden Gleichgewichtes Iminiumsalz / Enamin / Carbinolamin zu erklären. Infolge seiner relativ hohen Stabilität konnte das Carbinolamin 26 durch Dehydrierung zum Lactam 29 aus dem Gleichgewicht entfernt und auf diese Weise fast vollständig aus dem Ausgangsamin 2 das Lactam 29 gebildet werden.

Tabelle 10: Quecksilber(II)-EDTA - Dehydrierung von 2

Ausgangssubstanz	Nr.	Umsetzung		Endprodukte (%), bezogen auf Ausgangssubstanz ***)
		*)	**)	
	<u>2</u>	4	4,0	 <u>29</u> 95%  <u>25</u> 1%

*) , **) ***): Erklärungen s. S. 54

5.3. 1,3,3,5,5-Pentamethylpiperidin (3) und
seine Derivate

Setzte man 1,3,3,5,5-Pentamethylpiperidin (3) und seine Derivate 40 und 41 zu einer Quecksilber(II)-EDTA - Dehydrierung ein, so trat mit Ausnahme von 3, bei dessen Dehydrierung eine geringe Menge an Ausgangssubstanz 3 am Ende der Umsetzung noch nachweisbar war, in jedem Falle in hohen Ausbeuten nur das entsprechende Lactam als End - produkt auf (Tabelle 11).

Wie bei der Quecksilber(II)-acetat - Dehydrierung war hier anzunehmen, daß Carbinolamine als die Zwischen - produkte auf dem Wege zum Lactam anzusehen waren. Auch bei Einsatz der Carbinolamine 44, 37 und 39 wurden nach De - hydrierung mit Quecksilber(II)-EDTA unter Standard - bedingungen als einzige Dehydrierungsprodukte die Lactame 47, 48 und 49 isoliert.

Obwohl bei den Dehydrierungen der Carbinolamine ein zum Teil erheblicher Mehrverbrauch an Dehydrierungsreagenz, als theoretisch zur quantitativen Bildung von Lactam be - nötigt, beobachtet werden konnte, wurden anhand gc Analysen keine weiteren Nebenprodukte nachgewiesen (Tabelle 11).

Prinzipiell verläuft die Zweistufendehydrierung von 3 und seinen Derivaten mechanistisch wie die Quecksilber(II)-acetat - Dehydrierung:

Als Produkt des ersten Dehydrierungsschrittes ent - steht nach bekanntem Mechanismus das Iminiumsalz 43, das mit seinem Carbinolamin 44 pH-abhängig im Gleichgewicht vorliegt.

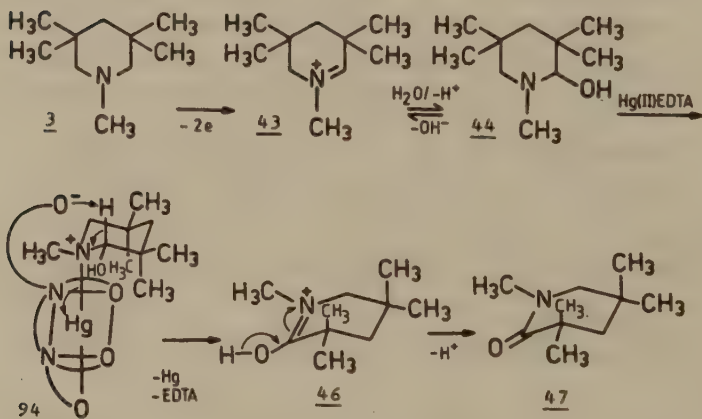
Tabelle 11: Quecksilber(II)-EDTA - Dehydrierung von 3
und seinen Derivaten

Ausgangssubstanz	Nr.	Umsetzung) *)	**))	Endprodukte (%), bezogen auf Ausgangssubstanz **)
	<u>3</u>	4	3, 7	 4% 94%
	<u>40</u>	4	3, 9	 90%
	<u>41</u>	4	4, 1	 95%
	<u>44</u>	2	3, 1	 85% ****)
	<u>37</u>	2	2, 3	 90% ****)
	<u>39</u>	2	2, 4	 95% ****)

*) , **), ***) : Erklärungen s. S. 54

****) : im GC keine weiteren Nebenprodukte

Da der pH der Dehydrierungslösung in diesem Falle etwa 6 beträgt, liegt das Gleichgewicht Iminiumsals / Carbinolamin für das Carbinolamin 44 erheblich günstiger als im Falle der Quecksilber(II)-acetat - Dehydrierung.



Das Carbinolamin 44 wird durch Dehydrierung aus dem Gleichgewicht entfernt, während solange gleichzeitig Neubildung aus dem Iminiumsals erfolgt, bis sämtliches Substrat in das Lactam überführt worden ist.

Der Reaktionsablauf der Bildung von Lactamen aus N-tertiären Piperidinderivaten im Zuge einer Quecksilber(II)-EDTA - Zweistufendehydrierung über Carbinolamin-Zwischenprodukte kann damit - im Gegensatz zu früheren Untersuchungen ^{30), 6)} - als gesichert gelten.

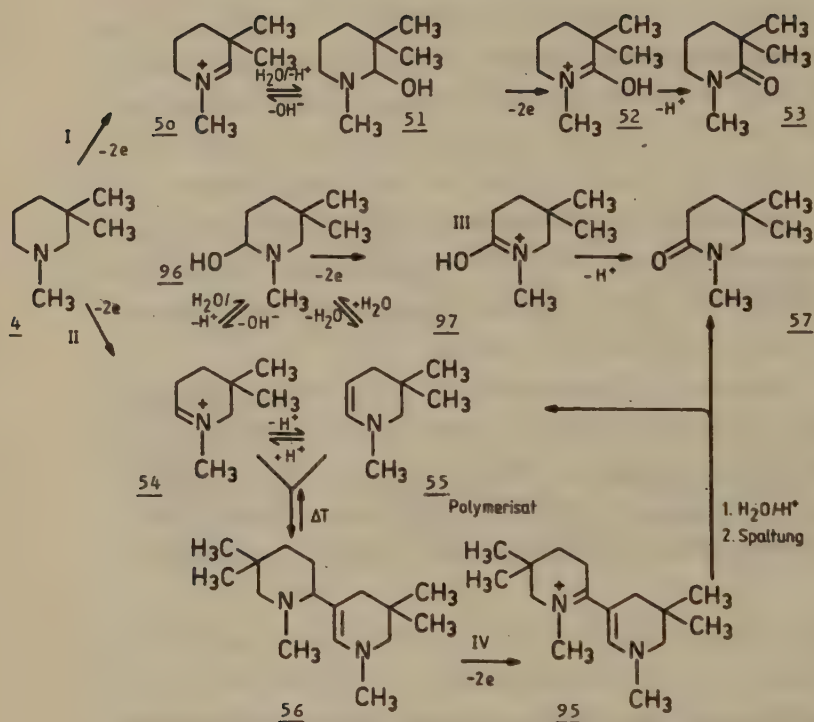
5.4. 1,3,3-Trimethylpiperidin (4) und seine

Derivate 51 und 56

Bei der Quecksilber(II)-EDTA - Dehydrierung von 4 wurden bei fast vollständiger Zweistufendehydrierung rund 70 Pro - zent einer Neutralphase isoliert, die etwa im Verhältnis 2 : 1 aus dem 6-Lactam 57 und dem 2-Lactam 53 bestand (Tabelle 12). Beide Komponenten ließen sich durch frak - tionierte Destillation an der Drehbandkolonne voneinander trennen und konnten durch spektroskopische Untersuchungen eindeutig charakterisiert werden.

Am Ende der Dehydrierung war keine Ausgangssubstanz 4 mehr im Ansatz vorhanden. Nach Reduktion des auf pH 1 an - gesäuerten Ansatzes mit Natriumborhydrid konnte 1 Prozent des Ausgangsamins 4 gc nachgewiesen werden. 4 hatte wahr - scheinlich vor der Reduktion als Iminiumsalz vorgelegen.

Bei der Quecksilber(II)-EDTA - Dehydrierung sind grund - sätzlich wie bei der Dehydrierung mit Quecksilber(II)- acetat zwei Iminiumsalze als Primärdehydrierungsprodukte möglich. Diese Iminiumsalze 50 und 54 können sich nach den bisherigen Untersuchungen nicht ineinander umwandeln, so - daß durch das jeweilige Primärdehydrierungsprodukt der ent - sprechende Mechanismus der Lactambildung vorbestimmt wird. Unter Anwendung des in Kapitel 4.4. aufgeführten Reaktions - ablaufs und Berücksichtigung des pH-Wertes von etwa 6, der durch den als Puffersystem wirkenden Komplexbildner hervor - gerufen wird, kann man für die Bildung des 6-Lactams 57 folgenden Mechanismus annehmen:



1,5,5-Trimethyl-3,4,5,6-tetrahydropyridiniumsalz (54) stellt eine Vorstufe des 6-Lactams 57 dar. Dieses Iminiumsalz steht aufgrund der bisherigen Erkenntnisse grundsätzlich im pH-abhängigen Gleichgewicht mit dem entsprechenden Enamin 55 und dem Carbinolamin 96. Wenn ein Iminiumsalz in der Lage ist, zwei mögliche konjugate Basen zu bilden, so liegt das Basengleichgewicht nach unseren bisherigen Erfahrungen i.a. stärker auf der Seite des Enamins.

Aus dem Iminiumsalz 54 und dem Enamin 55 entsteht durch Aldiminkondensation das Tetrahydroanabasinderivat 56.

5.4.1. Tetrahydroanabasinverbindung 56

Im Gegensatz zur Dehydrierung des Ausgangsamins 4 lieferte die Dehydrierung des Dimeren 56, das als Zwischenprodukt postuliert wurde, bei unvollständiger Zweistufendehydrierung fast 60 Prozent 6-Lactam 57, während 30 Prozent Dimer 56 nicht umgesetzt zurückgewonnen werden konnten. Der Rest war polymerisiert (Tabelle 12).

Das Tetrahydroanabasinderivat 56 wird als α -alkyl - substituierte Piperidinverbindung in einer stereoelektronischen trans-Eliminierung zum dimeren Iminiumsalz 95 dehydriert, das nach Hydrolyse in 6-Lactam 57 und Enamin 55 gespalten wird. Enamin 55 reagiert mit Iminiumsalz 54 zum Dimer 56 und wird auf diese Weise wiederum dehydriert.

Eine weitere Möglichkeit der Reaktion kann darin bestehen, daß das Dimer 56 in einem "thermischen Gleichgewicht" mit seinen entsprechenden Monomeren, evtl. verbunden mit Hydrolyse, vorliegt. Aus der Carbinolaminform 96 müßte dann in Analogie zum Reaktionsweg I eine direkte stereoelektronische Dehydrierung zum Hydroxy-Iminiumsalz 97 mit nachfolgender Umlagerung zum stabileren 6-Lactam 57 statt finden.

Die bisherige Erfahrung lehrt, daß die Einstellung des Gleichgewichtes Dimer / Monomere wahrscheinlich von der thermischen Stabilität des eingesetzten Dimeren abhängt und relativ langsam vor sich geht. Es ist aus diesem Grund u.U. möglich, daß zunächst eine Dehydrierung des Dimeren 56 mit nachfolgender Spaltung zum Lactam 57 und Enamin 55 statt findet, während nach einer gewissen Einstellungszeit beide

Mechanismen parallel nebeneinander ablaufen. Gegen Ende der Dehydrierung dürfte dann Reaktionsweg III überwiegend eingeschlagen werden.

Eine unter Standardbedingungen durchgeführte und nach zehn Minuten abgebrochene Quecksilber(II)-EDTA - Dehydrierung von 1,3,3-Trimethylpiperidin (4) zeigte bereits eine unvollständige Zweistufendehydrierung, denn es konnte schon vor der Reduktion keine Ausgangssubstanz 4 mehr nachgewiesen werden. Die Reduktion in saurem Milieu mit Natriumborhydrid lieferte folgendes Ergebnis (Tabelle 13): Neben etwa einem Viertel Neutralphase konnte etwa drei Viertel des Ausgangspiperidins 4 isoliert und analysiert werden. Allylamin 60, das Reduktionsprodukt der ringgespaltenen Form 59 des Dimers 56, wurde nicht einmal in Spuren nachgewiesen. Die im GC gefundene Ausgangssubstanz 4 mußte im eigentlichen Dehydrierungsansatz als Iminiumsalzgemisch 54 und 50 vorgelegen haben.

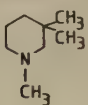
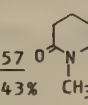
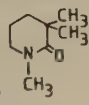
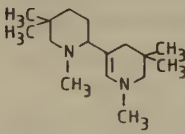
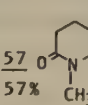
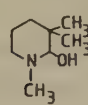
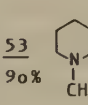
Das Tetrahydroanabasinderivat 56 ist daher wahrscheinlich ein während der alkalischen Aufarbeitung des Ansatzes oder bei der Analyse in basischem Fließmittel entstehendes Artefakt.

5.4.2. Carbinolamin 51

1,3,3-Trimethyl-3,4,5,6-tetrahydropyridiniumsalz (50) stellte die Vorstufe des 2-Lactams 53 dar (Reaktionsweg I), denn die Bildung des Lactams 53 aus dem Carbinolamin 51, der konjugaten Base des Iminiumsalzes 50, im Verlauf der Quecksilber(II)-EDTA - Dehydrierung konnte durch

direkten Einsatz von 51 in die Reaktion bewiesen werden:
Bei vollständiger Einstufendehydrierung wurde als ein -
ziges Dehydrierungsprodukt das 2-Lactam 53 isoliert (Ta -
belle 12).

Tabelle 12: Quecksilber(II)-EDTA - Dehydrierungen von
4, 56 und 51

Ausgangssubstanz	Nr.	Umsetzung) *) **)		Endprodukte (%), bezogen auf Ausgangssubstanz ***)
	<u>4</u>	4	3,6	  <u>57</u> 43% <u>53</u> 26% Dimer <u>56</u> (1%), Polymerisat
	<u>56</u>	4	3,2	 <u>57</u> 57% Dimer <u>56</u> 30% Polymerisat
	<u>51</u>	2	2,1	 <u>53</u> 90%

Das Iminiumsalz 50 ist wie die in Kapitel 5.4. beschrie -
benen N-tertiären Piperidinverbindungen nicht in der Lage,
ein Enamin zu bilden und steht nur mit seinem entsprechen -

*), **), ***): Erklärungen s. S. 54

den Carbinolamin 51 im pH-abhängigen Gleichgewicht. Obwohl der pH-Wert der Dehydrierungslösung etwa 6 beträgt und der pK_b -Wert von Carbinolamin 51 nicht bekannt ist, muß man annehmen, daß in der Pufferlösung 2-Lactam 53 entsteht, wenn nur die gering vorhandene Pseudobasenform 51 schnell genug dehydriert wird.

Damit wurde der in Kapitel 5.3. aufgestellte Reaktionsmechanismus bestätigt; der Reaktionsweg I des in Kapitel 5.4. (S. 64) aufgeführten Ablaufs kann deshalb als gesichert gelten.

5.4.3. Bildung von 2- und 6-Lactam 53 und 57 in zeitlicher Abhängigkeit

Verfolgte man bei der Quecksilber(II)-EDTA - Dehydrierung von 1,3,3-Trimethylpiperidin (4) die Umsatzrate und die Bildung von 2-Lactam 53 und 6-Lactam 57, so waren folgende Feststellungen zu treffen (Tabelle 13):

Schon nach weniger als zehn Minuten war das Ausgangsamin 4 mindestens bis zur Stufe der Iminiumsalze dehydriert worden. Danach verlief die Dehydrierung langsamer, die Kurve flachte stärker ab. Allerdings deutete ein geringer Anstieg der Kurve nach 60 Minuten darauf hin, daß die Dehydrierung noch nicht vollständig abgeschlossen war. Diese Tatsache konnte durch früher beschriebene Untersuchungen bestätigt werden, denn es wurden nach einer Stunde noch geringe Mengen an Iminiumsalz im Ansatz nachgewiesen.

Die gefundenen jeweiligen Gehalte an Lactam müssen kritisch betrachtet werden. Die Werte konnten lediglich

gravimetrisch nach Extraktion ermittelt werden und wurden gc korrigiert, da die Auszüge noch Lösungsmittelreste enthielten.

Die Bildung von 6-Lactam 57 erfolgte langsam und relativ stetig. Auch nach 60 Minuten war dieser Vorgang noch nicht abgeschlossen.

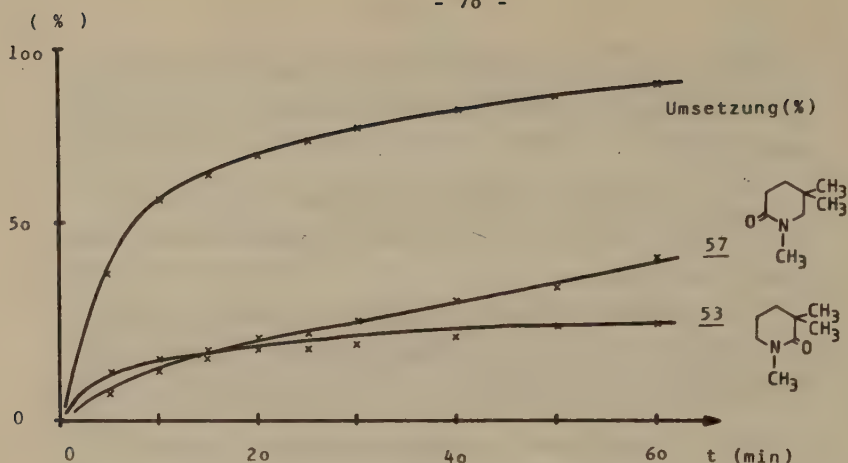
Das isomere 2-Lactam 53 entstand während der Dehydrierung relativ schnell und war anfangs sogar in höheren Konzentrationen im Dehydrierungsansatz vorhanden als das 6-Lactam 57. Nach etwa 50 Minuten konnte die Bildung des 2-Lactams 53 als abgeschlossen angesehen werden, denn der Gehalt der Lösung an 53 nahm praktisch nicht mehr zu.

Tabelle 13: Quecksilber(II)-EDTA - Dehydrierung von 1,3,3-Trimethylpiperidin (4); Umsetzungsrate und Lactambildung in Abhängigkeit von der Reaktionszeit

Zeit (min)	isol. Hg ⁰ (g)	*)	**)	± % d.Th.	% <u>53</u>	% <u>57</u>
5	1,58	39	261	18,5	11,6	6,9
10	2,34	59	378	26,7	14,7	12,0
15	2,67	67	470	33,3	16,0	17,2
20	2,85	71	529	37,4	17,1	20,3
25	3,01	75	560	39,6	17,2	22,4
30	3,13	78	652	46,1	19,9	26,2
40	3,34	83	756	53,5	21,6	32,0
50	3,47	87	860	60,9	24,8	36,1
60	3,62	90	972	68,8	25,7	43,1

*) Umsetzung (%), 4 Oxidationsäquivalente ± 100 %

**) isoliertes Lactam (mg)



5.5. Quecksilber(II)-EDTA - Dehydrierungen weiterer N-ter - tiärer Piperidinderivate verschiedenen Substitutions - musters

5.5.1. 1,2,2-Trimethylpiperidin (6) und seine Derivate 5 und 67

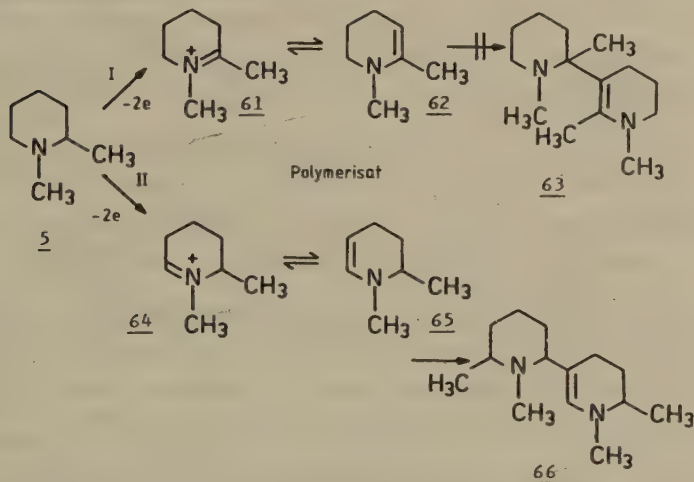
Im Verlauf der Quecksilber(II)-EDTA - Dehydrierung von 1,2,2-Trimethylpiperidin (6) konnte ebenso wie bei der Dehydrierung von 6 mit Quecksilber(II)-acetat nur eine unvollständige Einstufendehydrierung beobachtet werden. Der Grund für die eingeschränkte Umsetzung war auch hier die sterische Hinderung durch die beiden Methylgruppen am α -C-Atom, die die Bildung des N-merkurierten Komplexes erschweren (Tabelle 14).

Der Reaktionsablauf der Dehydrierung von 6 war identisch mit dem Mechanismus der Quecksilber(II)-acetat - Dehydrierung des Piperidinderivates 6. Als Produkt der Einstufendehydrierung war das Iminiumsalz 68 entstanden, das mit seinem Enamin 69 zum Tetrahydroanabasinderivat 67 dimeri -

sierte. Lactam konnte auch hier nicht nachgewiesen werden.

Die Dehydrierung des Dimers 67 verlief nur mit einer sehr geringen Umsetzungsrate (Tabelle 14). Dabei konnte neben wenig Polymerisat nur die Ausgangssubstanz 67 aus dem Ansatz zurückgewonnen werden. Die geringe Reaktionsfähigkeit des Substrates 67 kann durch starke sterische Hinderung am Heteroatom des Piperidinringsystems erklärt werden.

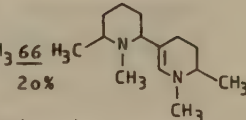
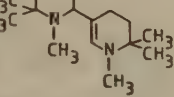
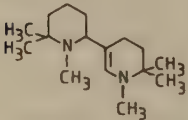
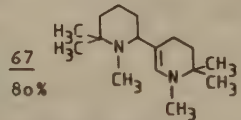
1,2-Dimethylpiperidin (5) ergab, dehydriert mit Quecksilber(II)-EDTA, nach alkalischer Aufarbeitung neben basischem Polymerisat zwei Hauptprodukte, das Enamin 62 und das Dimer 66 (Tabelle 14). Lactam konnte nicht nachgewiesen werden.



Der Reaktionsweg I erbrachte nach entsprechender Aufarbeitung das Enamin 62, Dimerisierung zu 63 unterblieb aus sterischen Gründen. Dieser Weg wurde bevorzugt eingeschlagen,

weil bei äquatorialer Stellung der Methylgruppe am α -Kohlenstoffatom im N-merkuriierten Komplex bei Quecksilber(II)-acetat - 15) wie auch bei Quecksilber(II)-EDTA - Dehydrierungen 43) tertiäre α -Kohlenstoffatome bevorzugt vor sekundären dehydriert werden.

Tabelle 14: Quecksilber(II)-EDTA - Dehydrierungen der in Kapitel 5.5.1. beschriebenen Modellsubstanzen

Ausgangssubstanz	Nr.	Umsetzung) *) **)		Endprodukte (%), bezogen auf Ausgangssubstanz ***)
	<u>5</u>	4	2, 3	 <u>62</u> 70%  <u>66</u> 20% Polymerisat
	<u>6</u>	4	1, 6	 <u>6</u> 65%  <u>67</u> 10% Polymerisat
	<u>67</u>	4	0, 2	 <u>67</u> 80% Polymerisat

43) H. Möhrle, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 298, 379
(1965)

5.5.2. 1-Methyl-4-hydroxypiperidin (81), 1-Methyl -
piperidon-4 (82), Chinuclidin (80),
1,4,4-Trimethylpiperidin (8), 1,3-Dimethyl -
piperidin (9)

Während bei der Quecksilber(II)-EDTA - Dehydrierung des
Aminoalkohols 81 trotz quantitativer Zweistufendehydrierung
kein Lactam, sondern nur basisches Polymerisat aus bereits
genannten Gründen anfiel, lieferte das Aminoketon 82 ähn -
lich wie bei der Quecksilber(II)-acetat - Dehydrierung
unter quantitativer Einstufendehydrierung das Enaminoketon
88. Erwartungsgemäß ließ sich Chinuclidin (80) mit Queck -
silber(II)-EDTA nicht dehydrieren.

Die Quecksilber(II)-EDTA - Dehydrierung von 1,4,4-Tri -
methylpiperidin (8) führte zum gleichen Dehydrierungs -
produkt wie die entsprechende Dehydrierung mit Quecksilber(II)-
acetat. Obwohl formell eine unvollständige Einstufendehydrie -
rung stattgefunden hatte, lag ein Teil der Ausgangssubstanz 8
noch undehydriert vor. Neben geringen Mengen Polymer konnte
nach alkalischem Aufarbeiten das Enamin 74 aus dem Ansatz
isoliert werden. Lactam wurde nicht nachgewiesen (Tabelle 15).

In einer fast vollständigen Zweistufendehydrierung
lieferte die Modellschubstanz 9 mehr als 50 Prozent Lactame,
die als Isomerengemisch 78 und 79 gc und dc identifiziert
wurden. Nach Reduktion in saurem Milieu mit Natriumborhydrid
konnten 11 Prozent Ausgangssubstanz isoliert werden, die vor
der Reduktion wahrscheinlich als Iminiumsalzgemisch (vergl.
Kapitel 5.4. S. 63) vorgelegen haben mußte, da vor der
Reduktion keine Ausgangssubstanz mehr gc nachzuweisen war.

Das Ergebnis der Quecksilber(II)-EDTA - Dehydrierung des Piperidinderivates 9 steht im Einklang mit den Ergebnissen der Kapitel 5.2., 5.3. und 5.4. und bestätigt die in vorangegangenen Untersuchungen an β -alkylsubstituierten N-tertiären Piperidinderivaten gefundenen Mechanismen.

Auch hier hatte die Regel (Kapitel 4.5.2.3.) Gültigkeit, daß eine Alkylierung in 3-Stellung Zweistufendehydrierung und damit die Bildung von Lactamen fördert.

Tabelle 15: Quecksilber(II)-EDTA - Dehydrierungen der in Kapitel 5.5.2. beschriebenen Substanzen.

Ausgangssubstanz	Nr.	Umsetzung) *) **)		Endprodukte (%), bezogen auf Ausgangssubstanz ***)
	<u>8</u>	4	2,0	<u>8</u> 23% <u>74</u> 73%
	<u>9</u>	4	3,7	<u>78</u> 33% <u>79</u> 21% Monomere (11%), Polymerisat
	<u>81</u>	4	4,2	Polymerisat
	<u>82</u>	4	2,4	<u>88</u> 90%

*) , **) , ***) : Erklärungen s. S. 54

5.5.3. 1,2,2,6,6-Pentamethylpiperidin (7)

Die Dehydrierung von 7 verlief überraschend: Neben der Hauptmenge an Ausgangssubstanz 7 wurden 28 Prozent einer basisch reagierenden Substanz gefunden, die nach dc und gc Analyse eindeutig als 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin (101) identifiziert wurde (Tabelle 16).

In dem vorliegenden Fall mußte also die Dehydrierung in die Seitenkette verlaufen sein. Dies war insofern erstaunlich, weil Möhrle und Gundlach ¹⁸⁾ beim Einsatz N-substituierter Derivate von 101 keine Dehydrierung beobachtet hatten.

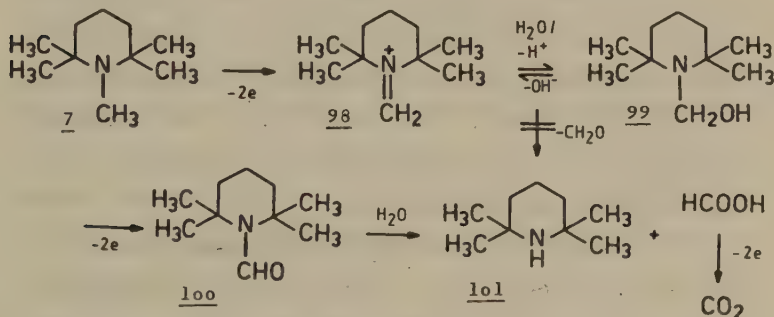


Tabelle 16: Quecksilber(II)-EDTA - Dehydrierung von 7

Ausgangssubstanz	Nr.	Umsetzung) *) **)		Endprodukte (%), bezogen auf Ausgangssubstanz ***)
	<u>7</u>	6	2,0	<u>101</u> 28% <u>7</u> 72% CO_2
$HCOOH$	-	2	2,2	CO_2
in 5 proz. Essigsäurelsg.	<u>7</u>	6	0,1	lt. DC: <u>7</u>

*) , **) , ***): Erklärungen s. S. 54

Als erstes Dehydrierungsprodukt mußte aus 7 die Methylen - iminiumverbindung 98 entstanden sein, die nach Bildung von 99 einer weiteren Dehydrierung unterworfen werden konnte. Das hierbei entstandene " lactamanaloge " N-Formyl - Derivat 100 hydrolysierte unter Aufspaltung in das sekundäre Amin 101 und Ameisensäure. Ameisensäure wurde unter Verbrauch von zwei Oxidationsäquivalenten Dehydrierungsreagenz zu Kohlendioxid oxidiert.

Das während der Dehydrierung entstehende Kohlendioxid konnte in einer dem Ansatz nachgeschalteten Waschflasche, die eine Ba(OH)_2 -Lösung enthielt, qualitativ als starke Bariumcarbonatfällung nachgewiesen werden. Ameisensäure verbrauchte unter Standardbedingungen bei der Oxidation mit Quecksilber(II)-EDTA zwei Oxidationsäquivalente Dehydrierungsreagenz und lieferte Kohlendioxid, das qualitativ entsprechend nachgewiesen wurde.

Nach Wasserdampfdestillation des angesäuerten Dehydrierungsansatzes zeigte das Destillat leicht positive Farbreaktionen auf Formaldehyd bei Verwendung von Schiff's Reagenz und Chromotropsäure ⁴⁴⁾, jedoch schlug der Versuch, mit Dinitrophenylhydrazin zu derivatisieren, fehl. Man darf daher annehmen, daß eine direkte Hydrolyse von 99 zu 101 nicht oder nur in verschwindend geringem Umfange stattfand.

Die Dehydrierung von 7 mit Quecksilber(II)-EDTA in 5 proz. Essigsäurelösung verlief nur mit sehr geringer Umsetzung. Am Ende der Reaktion konnte nur nicht umgesetztes Ausgangsamin 7 im Ansatz nachgewiesen werden.

44) H. Böhme und K. Hartke, Deutsches Arzneibuch 7. Ausg.

1968, Kommentar, Wiss. Verl. Ges. mbH Stuttgart 304, 817

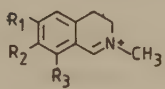
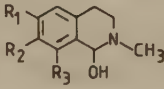
5.5.4. Benzokondensierte Carbinolamine

Bei der Zweistufendehydrierung N-tertiärer cyclischer Amine mit Quecksilber(II)-EDTA ohne Beteiligung nucleophiler Nachbargruppen spielen Carbinolamine eine Schlüsselrolle in der Lactambildung. Es lag daher nahe, leicht darstellbare Carbinolamine zu Dehydrierungsreaktionen einzusetzen.

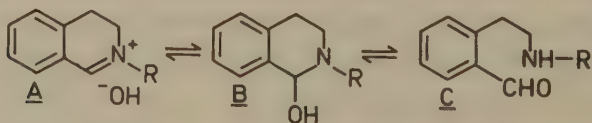
Verschiedene Alkaloide oder deren Abbauprodukte sind in der Lage, in alkalischem Milieu Pseudobasen zu formen. Einige dieser Verbindungen können als benzokondensierte sechsgliedrige Iminiumsalze bzw. deren konjugate Basen angesehen werden. Da sich diese Derivate vom 1-Methylpiperidin (1) ableiten lassen, war es interessant festzustellen, welchen Einfluß ein an das N-tertiäre Piperidinderivat ankondensiertes aromatisches System auf dessen Dehydrierbarkeit ausübt, und inwieweit sich solche Verbindungen durch unsere Dehydrierungsmethode in ihre entsprechenden Lactame überführen lassen können.

Hydrastininiumsalze (102) und Cotarnininiumsalze (103) ergeben beim Alkalisieren die entsprechenden Pseudobasen 104 und 105. Beide Salze sind Derivate des 2-Methyl-3,4-dihydroisochinoliniumsalzes (91), das im Alkalischen ebenfalls in der Carbinolaminform 89 vorliegt (Tabelle 17). Da die Verbindung 91 leicht zu synthetisieren war (Kapitel 4.5.2.), während die Salze 102 und 103 als Chloride gehandelt werden, boten sich die Carbinolamine dieser drei Produkte als Modellsubstanzen für Quecksilber(II)-EDTA - Dehydrierungen an.

Tabelle 17: Benzokondensierte Carbinolamine

	Iminiumsalz		Carbinolamin
			
Nr.		Nr.	
<u>91</u>	$R_1 = R_2 = R_3 = H$	<u>89</u>	$R_1 = R_2 = R_3 = H$
<u>102</u>	$R_1=R_2= O-CH_2-O; R_3=H$	<u>104</u>	$R_1=R_2= O-CH_2-O; R_3=H$
<u>103</u>	$R_1=R_2= O-CH_2-O; R_3=OCH_3$	<u>105</u>	$R_1=R_2= O-CH_2-O; R_3=H$

Benzokondensierte Pseudobasen können grundsätzlich in einem Gleichgewicht von drei Tautomeren vorkommen. Dieses Gleichgewicht hängt neben äußeren Bedingungen, wie Art und pH-Wert des Lösungsmittels, auch von substanz eigenen Parametern wie der Basizität und Substituenteneinflüssen ab.



Salze mit 3,4-Dihydroisochinolinium-Kation A als Grundgerüst sind im Sauren und bei einem pH-Wert < 8 stabil. Bei höherem pH reagieren sie unter Bildung von Pseudobasen B, die durch nucleophilen Angriff eines Wassermoleküls und Deprotonierung erfolgt. In stärker alkalischer Lösung kann direkter Angriff eines Hydroxylions

stattfinden ⁴⁵⁾. Normalerweise liegt in stark alkalischem Milieu nur Carbinolamin B vor, während in Fällen, in denen der Rest R einen starken -I - Effekt aufweist, auch die Aminoaldehydform C existiert ⁴⁶⁾.

Die Dehydrierungen von 2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro - isochinolin (83) und seinen Derivaten verliefen uneinheit - lich (Tabelle 18):

Die Dehydrierung des N-tertiären Amins 83 mit Queck - silber(II)-EDTA erfolgte im Sinne einer unvollständigen Zwei - stufendehydrierung. Dementsprechend ließen sich Lactam 90 und das dazugehörige Carbinolamin 89 isolieren. Ausgangs - substanz 83 wurde nicht mehr nachgewiesen. Bei Einsatz des Carbinolamins 89 in die Dehydrierung konnte zwar eine größere Ausbeute an Lactam 90 erzielt werden, jedoch war die Umsetzung unter Standardbedingungen noch nicht abgeschlossen, und ge - ringe Anteile der Ausgangssubstanz 89 ließen sich zurückge - winnen. Die Umsetzungsraten bei Einsatz der Carbinolamine 89, 104 und 105 waren größenordnungsmäßig gleich abgelaufen. Dabei zeigte sich, daß bei Erhöhung des Substitutionsgrades am Aromaten des Tetrahydroisochinolinsystems die Ausbeute an Lactam stark abfiel. Diese Tatsache kann teilweise durch sterische Hinderung der Substituenten am Aromaten erklärt werden, da hierdurch die intramolekulare Eliminierung des Protons an C-1 im N-merkurierten Komplex erschwert wird.

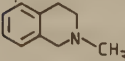
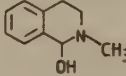
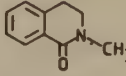
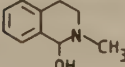
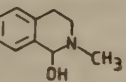
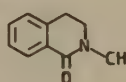
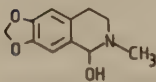
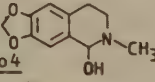
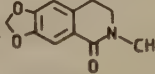
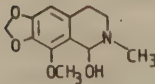
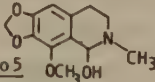
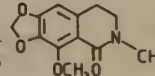
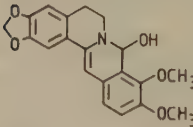
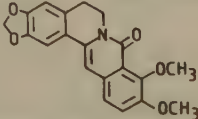
Berberinol (108) lieferte ebenfalls bei der Queck - silber(II)-EDTA - Dehydrierung in untergeordneten Mengen

45) J. W. Bunting und W. G. Meathrel, Can. J. Chem. 51, 1965 (1973).

46) D. Beke, Adv. Heterocycl. Chem. 1, 167 (1963)

das entsprechende Lactam 109, jedoch kann dieses Carbinol -
amin 108 als Pseudobase einer quartären Verbindung nur
bedingt als Modellsubstanz zur Untersuchung der Queck -
silber(II)-EDTA - Zweistufendehydrierung N-tertiärer
Piperidinderivate ohne Beteiligung nucleophiler Nachbar -
gruppen herangezogen werden.

Tabelle 18: Quecksilber(II)-EDTA - Dehydrierungen von
Tetrahydroisochinolininderivaten.

Ausgangssubstanz	Nr.	Umsetzung) **)		Endprodukte (%), bezogen auf Ausgangssubstanz ***)	
	<u>83</u>	4	3,1	<u>89</u> 52%	 <u>90</u> 34% 
	<u>89</u>	2	1,8	<u>89</u> 6%	 <u>90</u> 76% 
	<u>104</u>	2	2,1	<u>104</u> 20%	 <u>106</u> 43% 
	<u>105</u>	2	1,7	<u>105</u> 85%	 <u>107</u> 2% 
	<u>108</u>	2	1,2	<u>109</u> 21%	 nach Aufarbeitung in saurem Milieu 70% Berberiniumsals

*) , **) , ***): Erklärungen s. S. 54

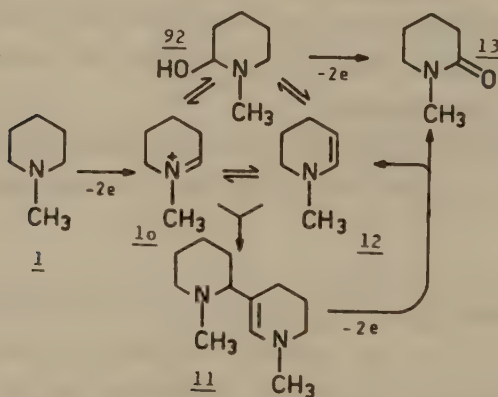
6. Zusammenfassung

Die Untersuchungen ergaben, daß Dehydrierungen mit Quecksilber(II)-acetat und Quecksilber(II)-EDTA zwar meist unterschiedliche Produkte liefern, aber mechanistisch prinzipiell gleich verlaufen. Als Dehydrierungsprodukte der ersten Stufe entstehen bei beiden Methoden aus einem N-merkuriierten Komplex in einer stereoelektronischen trans-Eliminierung Carbenium-Iminium-Derivate. Diese stehen im Gleichgewicht mit ihren entsprechenden Carbinolaminen und ihren Enaminen.

Für eine eventuelle Weiterreaktion spielt aufgrund unserer Versuche der pH-Wert der Lösung eine entscheidende Rolle.

1.) Die Quecksilber(II)-acetat - Dehydrierung wird in essigsauerm Milieu bei etwa pH 4 durchgeführt. Dabei bleibt grundsätzlich die Iminiumform erhalten, und es tritt im allgemeinen keine weitere Dehydrierung ein, was besonders für C-unsubstituierte und 2- bzw. 4-alkylsubstituierte N-tertiäre Piperidinderivate gilt. Allerdings ändert sich dies bei solchen Verbindungen, die wegen ihres Substitutionsmusters kein Enamin zulassen. Hier wird entgegen den bisherigen Annahmen der Literatur - die in gewisser Menge auftretende Carbinolaminform weiterdehydriert, sodaß in z. T. beträchtlicher Ausbeute unter Verschiebung des Gleichgewichtes das Lactam entsteht. Dies wurde durch direkten Einsatz von Carbinolaminen in die Dehydrierung erhärtet.

2.) Bei der Quecksilber(II)-EDTA - Dehydrierung erfolgt die Umsetzung im Puffermedium bei etwa pH 6, was eine andere Lage des Gleichgewichtes Carbinolamin / Enamin / Iminium bewirkt. Aus diesem Grund kommt es hier sehr häufig zur Lactambildung, die einerseits über das Carbinolamin, zum anderen wahrscheinlich über ein Aldiminkondensationsprodukt erfolgt, das aus dem Enamin und der Iminiumverbindung entsteht.



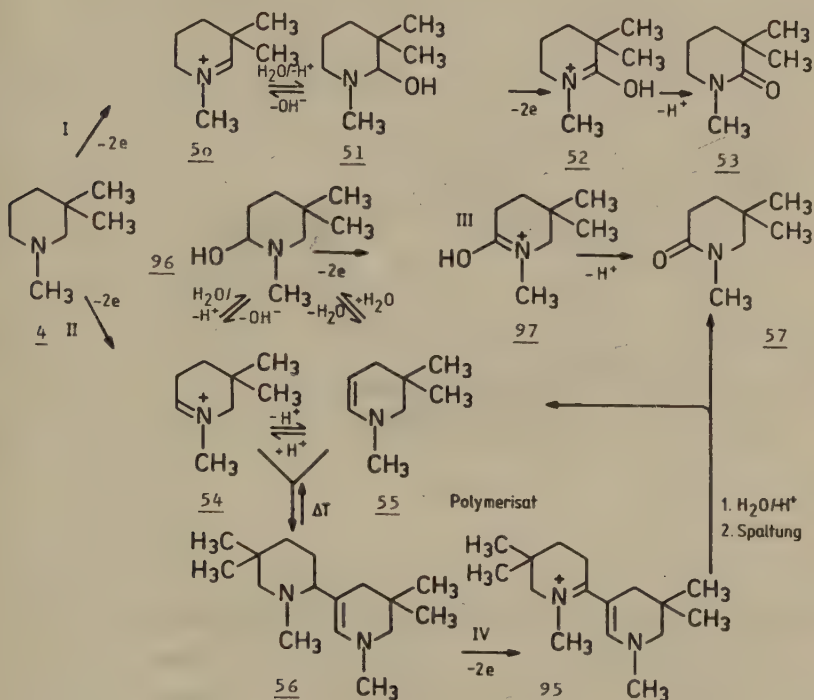
Für beide Wege kann wiederum eine stereoelektronische trans-Eliminierung formuliert werden.

3.) Durch konsequente vergleichende Untersuchung der Dehydrierungen von N-methylierten Piperidinen verschiedenen Substitutionsmusters konnte festgestellt werden :

- die Richtung der Einführung der Iminium-Doppelbindung
- das Ausmaß der Weiterdehydrierung zu den strukturellen isomeren Lactamen.

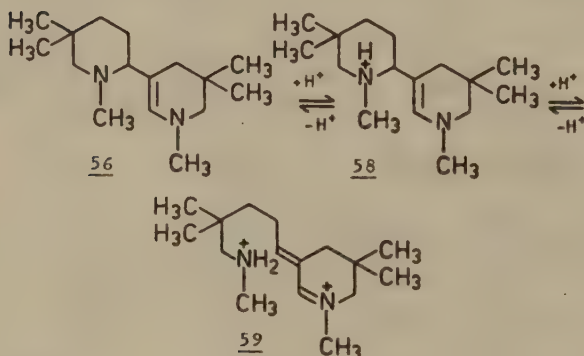
Dabei zeigte sich, daß eine ein- oder zweifache 3-Substitution grundsätzlich die doppelte Dehydrierung begünstigt,

wobei aber die Produktzusammensetzung bei beiden De -
hydrierungsarten durchaus unterschiedlich ist.



Z. B. werden bei der Quecksilber(II)-EDTA - Dehydrierung von 1,3,3-Trimethylpiperidin (4) nur die beiden iso - meren Lactame 53 und 57 erhalten, wogegen bei der Queck - silber(II)-acetat - Dehydrierung zwar das 2-Lactam 53, aber aus der Iminiumform 54 nur als Artefakt das Tetra - hydroanabasinderivat 56 resultiert.

4.) In verschiedenen Modellversuchen wurde nachgewiesen, daß 56 und das Aldiminprodukt 11 als vinyloge Aminale in mineralsaurem Milieu eine entsprechende Aminsplattung durchführen können.



Dabei benötigen die vinylogen Aminale zur quantitativen Ringöffnung mindestens zwei Mol Protonen pro Mol Base. Die Reaktion läuft nur in protisch polaren Lösungsmitteln, dann allerdings bereits bei Raumtemperatur ab.

Insgesamt ist damit die Zweistufendehydrrierung ohne Nachbargruppeneffekt überschaubar und - experimentell belegt - auch mechanistisch zu erklären.

Herrn Prof. Dr. L. Birkofer, Direktor des Institutes für Organische Chemie, und Herrn Prof. Dr. W. Küchen sowie Herrn Prof. Dr. D. Mootz, Direktoren des Institutes für Anorganische Chemie und Strukturchemie, Herrn Dr. G. Schmidtberg und Herrn Dr. H. Keck danke ich für die Aufnahme von Massenspektren.

Herrn Prof. Dr. H. Kessler, Institut für Organische Chemie der "Johann Wolfgang Goethe" Universität in Frankfurt am Main sowie Herrn Dr. G. Zimmermann danke ich für die Aufnahme und Interpretation der 270 MHz - ^1H -NMR - Spektren.

Den technischen und wissenschaftlichen Mitarbeitern des Institutes für Pharmazeutische Chemie danke ich für die Anfertigung von Spektren und Analysen.

Experimenteller Teil

1. Allgemeine Angaben

Schmelztemperaturen

- a) Schmelzpunktsbestimmungsapparatur Mettler F5/51
jeweils höchster und niedrigster von drei ermittelten
Werten; Aufheizgeschwindigkeit $2^{\circ}/\text{min} = (M)$
b) Linström-Apparatur $= (L)$
Angaben in $^{\circ}\text{C}$ ohne Korrektur

Siedetemperaturen

- a) Mettler F5/51; Aufheizgeschwindigkeit $2^{\circ}/\text{min} = (M)$
Angabe in $^{\circ}\text{C}$ ohne Korrektur
b) Übergangstemperatur bei Destillation im Kugelrohr -
ofen (Luftbad) in Abhängigkeit vom Druck $= (K)$

Brechungsindex

Zeiss - Refraktometer

Elementaranalyse

Perkin - Elmer Modell 240

IR - Spektren

Perkin - Elmer IR - Spektrophotometer 177
Feststoffe als Preßlinge in KBr
Flüssigkeiten in CCl_4 gegen reines Lösungsmittel
alle Angaben $\tilde{\nu} (\text{cm}^{-1})$

UV - Spektren

Zeiss UV - Spektrophotometer DM 4
in Methanol Uvasol

Massenspektren

- a) Finnigan 3500 GC-MS mit 9500 GC
b) Varian CH-5 / II
c) MAT 311 A; Ionisierungsspannung 70 eV

NMR - Spektren

- a) 60 MHz ^1H -NMR - Spektren Hitachi/Perkin-Elmer R-24 B
- b) 80 MHz ^1H -NMR - Spektren Varian CFT 20
- c) 270 MHz ^1H -NMR - Spektren Bruker WH 270
- d) 20 MHz ^{13}C -NMR - Spektren Varian CFT 20

Die chemische Verschiebung ist in ppm nach der δ - Skala gegenüber TMS als innerem Standard angegeben.

Chromatographie

a) Dünnschichtchromatographie

Grundausrüstung Fa. Desaga, Heidelberg

DC - Alufolien Kieselgel 60 F 254, 20 x 20 cm,
(Merck 5554), Laufstrecke 12,5 cm

Fließmittel: Chloroform 45 Toluol 45 Ethanol 10 NH_3 gesättigt
(durch separat in die Kammer gestelltes Gefäß mit konz. NH_3)

Detektion: UV Löschung 254 nm = (+), Dragendorffs

Reagenz ⁴⁷⁾, 50 proz. Schwefelsäure (Lactame)

R_f -Wert Mittelwert aus mehreren Versuchen

b) Gaschromatographie

ba) Perkin - Elmer F 22, Trägergas N_2 (20 ml/min), FID,
gepackte Stahlsäule 5% Silicongummi SE 30 auf Chromosorb
W/AW DMCS 80 - 100 mesh, 1,80 m = (I)

bb) Siemens L 350, Trägergas N_2 (6 ml/min), FID,
Split 1 : 200, Glaskapillarsäule WC 11, 50 m = (II)

47) H. Thies und F. W. Reuther, Naturwissenschaften
41, 230 (1954)

2. Abkürzungen und Symbole

br.	breites Signal
d	Dublett
DC (dc)	Dünnschichtchromatographie (- isch)
dvd	Doppeldublett
dvt	Doppeltriplett
EI-MS	Elektronenstoß-Ionisations - Massenspektrometrie
FD-MS	Felddesorptions - Massenspektrometrie
GC (gc)	Gaschromatographie (- isch)
² J	geminale Kopplungskonstante (Hz)
³ J	vicinale Kopplungskonstante (Hz)
⁴ J	allylische Kopplungskonstante (Hz)
m	Multiplett
m*	metastabiler Peak
m/e	Masse durch Ladungszahl
mvd	als Multiplett aufgespaltenes Dublett
mvt	als Multiplett aufgespaltenes Triplet
p	Quintett
q	Quartett
s	Singulett
t	Triplet
t _R	Retentionszeit (Gesamtretentionszeit)
Zers.	Zersetzung
(+)	UV - Löschung bei 254 nm auf DC
" "	... erscheint in erster Näherung als ...

3. Allgemeine Arbeitsvorschriften

Darstellung 1-methylierter Piperidinderivate

a) Methylierung nach Eschweiler / Clarke ⁴⁸⁾

1 Mol Piperidinderivat wurde unter Eiskühlung mit 425 g 37proz. Formaldehydlösung und portionsweise mit insgesamt 625 g eiskalter Ameisensäure versetzt. Nach Beendigung der Gasentwicklung wurde noch für vier Stunden - zusammen etwa zwölf Stunden - zum Sieden erhitzt. Nach Zugabe von 100 ml konz. Salzsäure wurde i. Vak. überschüssiges Reagenz abgezogen. Der sirupöse Rückstand wurde im Eisbad abgekühlt, mit 50proz. Kalilauge bis zur stark alkalischen Reaktion versetzt, die abgeschiedene Oberphase im Scheidetrichter abgetrennt und mit festem KOH eine Stunde getrocknet (Rückfluß). Man dekantierte und destillierte fraktioniert über eine 15-cm - Vigreux-Kolonne.

Rohausbeute: 90 - 95 % d. Th., nach Destillation 80 - 85 %.

b) Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid ¹¹⁾

Entsprechend alkyliertes Glutarsäureanhydrid wurde bei 140° im Ölbad geschmolzen, während für eine halbe Stunde trocknes Methylamin durch die Schmelze perlte. Danach wurde auf 200 - 210° für drei Stunden aufgeheizt und nachfolgend destilliert.

Das entstandene Alkylglutarimid wurde in trockenem Ether aufgenommen und in einem großen Überschuß LiAlH_4 in Ether (ca. 20 g / 0,1 Mol) langsam zulaufen lassen. Nach zwölfstündigem Rühren wurde restliches LiAlH_4 vorsichtig mit 50 ml Wasser zerstört, die Etherphase dekantiert, getrocknet, abgezogen und der Rückstand destilliert.

Ausbeute: 60 - 65 % d. Th.

48) H. T. Clarke, B. Gillespie und Z. Weishaus,
J. Am. Chem. Soc. 55, 4571 (1933)

Quecksilber(II)-acetat - Dehydrierungen N-tertiärer
Piperidine

Modifizierte Vorschrift nach Leonard und Hauck 11)

10 mMol des betreffenden Amins wurden in einem Mikrolitermeyerkolben mit 1,25 g Eisessig versetzt und in eine auf dem siedenden Wasserbad erhitzte Lösung von 15,0 g (47 mMol) Quecksilber(II)-acetat in 50 ml einer 2,5 proz. wäßrigen Essigsäurelösung gegeben. Die Zeit bis zur ersten Fällung von Quecksilber(I)-acetat gab einen groben Hinweis auf die Größenordnung der Umsetzung. Der Ansatz wurde unter Stickstoffatmosphäre zwei Stunden bei 100° gerührt.

Nach Beendigung der Dehydrierung wurde der Ansatz abgekühlt und eine Stunde im Eisbad belassen. Danach wurde das bei der Dehydrierung entstandene Quecksilber(I)-acetat quantitativ in einen Glassintertiegel (G4) überführt, je zweimal mit 5proz. Essigsäurelösung und trockenem Aceton gewaschen, bei 60° im Trockenschrank getrocknet und gewogen. Umsetzungsrate: 10,385 g $\text{Hg}_2(\text{OAc})_2$ = 100 %, berechnet auf vier Oxidationsäquivalente

Das Filtrat, mit berechneter Menge Natriumsulfid versetzt, wurde unter Rühren auf 40° erwärmt und mit 1M Schwefelsäure auf pH < 3 gehalten. Das ausgefallene Quecksilber(II)-sulfid wurde abzentrifugiert, gewaschen und erneut zentrifugiert. Das im Eisbad abgekühlte Filtrat wurde mit 50proz. KOH bis zur stark alkalischen Reaktion versetzt und mit Ether oder Methylenchlorid so lange ausgeschüttelt, bis die organische Phase Universalindikatorpapier nicht mehr bläute.

Die getrocknete Lösung wurde dreimal mit je 25 ml einer 10proz. Weinsäurelösung ausgeschüttelt und die wäßrige Phase durch Gegenausschüttelung gereinigt. Die getrocknete organische Phase enthielt evtl. vorhandene Lactame, die nach dem Abziehen des Lösungsmittels durch Auswiegen quantitativ bestimmt, destillativ getrennt und gereinigt wurden.

Die wäßrige Phase wurde auf pH 10 gebracht und mit Ether quantitativ extrahiert. Nach dem Trocknen und Abziehen des Lösungsmittels wurde die Basenausbeute bestimmt und die Basen durch Vakuumdestillation im Kugelrohrföfen gereinigt.

Quecksilber(II)-EDTA - Dehydrierungen N-tertiärer Piperidine
Modifizierte Vorschrift nach Möhrle ¹⁸⁾ und Gerloff ¹⁹⁾

10 mMol des entsprechenden Piperidinderivates wurden in einem Mikroerlenmeyerkolben in eine auf dem siedenden Wasserbad bereiteten Lösung von 4,77 g gelbem Quecksilberoxid (22 mMol) und 8,2 g Dinatrium-EDTA-Dihydrat in 50 ml Wasser gegeben. Unter Stickstoffatmosphäre wurde der Ansatz eine Stunde bei 100° gerührt. Die Zeit bis zur ersten Fällung elementaren Quecksilbers gab einen groben Hinweis auf die Größenordnung der Umsetzung.

Nach der Dehydrierung wurde abgekühlt, entstandenes Quecksilber quantitativ in eine G4-Glasfritte überführt, gewaschen, getrocknet und ausgewogen. Umsetzungsrate: 4,01 g Hg = 100%, berechnet auf vier Oxidationsäquivalente. Das Filtrat wurde mit 20proz. NaOH bis zur stark alkalischen Reaktion versetzt und mit Methylenchlorid solange extrahiert, bis das Lösungsmittel Universalindikatorpapier nicht mehr bläute.

Die getrocknete organische Phase wurde dreimal mit je 50 ml 1proz. Schwefelsäure ausgeschüttelt und die wäßrige Phase durch Gegenausschüttelung gereinigt. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wurde das Methylenchlorid abgezogen und die Rohausbeute Lactame bestimmt.

Die vereinigten wäßrigen Phasen wurden alkalisiert, mit Ether quantitativ extrahiert, getrocknet und nach der Entfernung des Lösungsmittels die Basenrohausbeute bestimmt.

4. Beschreibung der Versuche und Substanzen

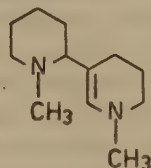
4.1. Quecksilber(II)-acetat - Dehydrierungen

Quecksilber(II)-acetat - Dehydrierung von 1:

4,19 g $\text{Hg}_2(\text{OAc})_2 \hat{=} 40,3\%$ Umsetzung

Endprodukte s. Tabelle 2 S. 15

1,1'-Dimethyl-3-(2'-piperidyl)-1,4,5,6-tetrahydro -
pyridin (11)



Sdp._{o,35}: 75° ; Lit. 11) Sdp.₁₈: 128°-129°

n_D²⁰: 1,5078 ; Lit. 11) n_D²²: 1,5068

DC : R_f-Wert 0,49 (+), Dragendorff orange

IR - Spektrum (CCl₄): 2980, 2940, 2860, 2780, 2665, 2630, 2580, 1663, 1462, 1445, 1370, 1306, 1271, 1200, 1180, 1147, 1122, 1074, 1022.

Lit. 11):

IR - Spektrum (Film): 1667; (CCl₄): 2480, 1660

Massenspektrum (EI-MS, 70°): m/e (rel. Intens.%)

195(7), 194(M⁺, 50), 193(15), 165(50), 138(46), 137(35), 124(49), 123(31), 110(89), 108(30), 98(85), 97(31), 96(32), 94(36), 70(33), 44(36), 42(100), 41(37).

UV - Spektrum (Methanol): λ_{max} 239 nm (log ε 3,83)

Lit. 11):

UV - Spektrum (Ethanol): λ_{max} 235 nm

¹³C-NMR - Spektrum s. S. 168

270 MHz ¹H-NMR - Spektrum (CDCl₃):

5,73 br.s 1H - $\overset{\overset{\text{N}}{\text{CH}_3}}{\text{CH}} = \overset{\overset{\text{C}}{\text{CH}_3}}{\text{CH}}$ -

2,98, 2,88 mvd 1H - $\text{CH} - \overset{\overset{\text{N}}{\text{CH}_3}}{\text{CH}} - \text{CH}_2\text{H}_a - \text{CH}_2 -$; ²J=12 Hz

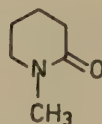
2,88 - 2,78	m	1H	= $\overset{ }{\text{CH}} - \overset{ }{\text{N}} - \text{CH}_e\text{H}_a - \text{CH}_2 -$
2,78 - 2,67	m	1H	= $\overset{ }{\text{CH}} - \overset{ }{\text{N}} - \text{CH}_e\text{H}_a - \text{CH}_2 -$
2,53	s	3H	= $\overset{ }{\text{CH}} - \overset{ }{\text{N}} - \text{CH}_3$
2,10	s	3H	= $\overset{ }{\text{N}} - \text{CH}_3$
2,06, 1,96	dvd	1H	= $\overset{ }{\text{N}} - \overset{ }{\text{CH}} - \text{CH}_2 -$ $^3J=10 \text{ Hz (trans-diaxial)}$ $^3J=3 \text{ Hz (ax./äq.)}$
1,98 - 1,81	m	5H	= $\overset{ }{\text{CH}} - \overset{ }{\text{N}} - \text{CH}_e\text{H}_a - ;$ $\overset{ }{\text{N}} - \text{CH} = \overset{ }{\text{C}} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 -$
1,80 - 1,69	mvd	1H	= $\text{CH}_2 - \text{CH}_e\text{H}_a - \text{CH}_2 - \text{CH} - \overset{ }{\text{N}} -$ $^2J=13 \text{ Hz}$
1,67 - 1,42	m	4H	= $\overset{ }{\text{N}} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \overset{ }{\text{CH}} -$
1,35 - 1,17	m	1H	= $\text{CH}_2 - \text{CH}_e\text{H}_a - \text{CH}_2 - \text{CH} - \overset{ }{\text{N}} -$

$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2$ (194,3) Ber. C 74,17 H 11,41 N 14,42
 Gef. C 73,94 H 11,51 N 14,77

Quecksilber(II)-acetat - Dehydrierung von 11
 o,35 g $\text{Hg}_2(\text{OAc})_2 \hat{=} 9,4 \%$ Umsetzung
 Endprodukte s. Tabelle 2 S. 15

1-Methylpiperidon-2 (13)

DC : R_f -Wert o,70



GC : t_R (II) 490 sec (200°)

IR - Spektrum (CCl_4): deckungsgleich mit
 authentischer Probe

Massenspektrum (GC-MS): abbaugleich mit
 authentischer Probe

Tetrachloroaurat(III) von 1-Methylpiperidon-2
 (13 x HAuCl_4)

Darstellung: 49)

49) H. Böhme, H. J. Bohn, E. Köhler und J. Roehr,
 Justus Liebigs Ann. Chem. 664, 139 (1963)

Schmp.: 75,5°-76,5° (M)

(C₆H₁₁NO)₂ x H₄Cl₄ (566,1)

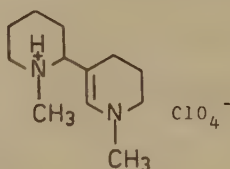
Ber. C 25,46 H 4,10 N 4,95

Gef. C 25,49 H 4,13 N 4,97

Salze von 11

1-Methyl-2-[3'-(1'-methyl-1',4',5',6'-tetrahydropyridyl)]-
piperidinium-perchlorat (15)

Darstellung: 0,5 g Tetrahydro -
anabasinderivat 11 wurden in 50 ml
abs. Ether gelöst und tropfenweise
mit perchlorsäuregesättigtem Ether
versetzt. Nach jeder Reagenzzugabe
wurde etwa zehn Minuten gewartet
und nach Überprüfung des pH des Lösungsmittels erneut
Reagenz hinzugefügt, wobei darauf geachtet wurde, daß
die Etherlösung stets basisch reagierte.



Die ersten gelblichen Kristalle wurden verworfen,
der Ether filtriert und das fast farblose Filtrat weiter -
behandelt. Die entstandenen Nadeln des Monoperchlorates
wurden mit trockenem Ether gewaschen und vom Lösungs -
mittel befreit.

Schmp.: 82,1°-82,5° Zers. (M)

Lit. ¹¹⁾ (Monopikrat) 131° (Ethanol) (Rohprod.)

Lit. ²⁵⁾ (Monopikrat) 132°-133° (Ether) (Rohprod.)

IR - Spektrum (KBr): 3100, 2950, 2865, 2840, 1657,
1460, 1450, 1400, 1380, 1345, 1317, 1182, 1160, 1033,
954, 923.

Lit. ¹¹⁾:

IR - Spektrum (Nujol): 3540, 2740, 1650.

UV - Spektrum (Methanol): $\lambda_{\max}$ 251 nm (log ϵ 3,87)

Massenspektrum (50°): m/e (rel. Intens.%) 195(17), 194(100), 193(25), 179(21), 166(13), 165(46), 164(8), 163(25), 162(17), 152(17), 151(29), 150(21), 138(25), 137(67), 136(46), 135(13), 134(15), 124(21), 123(75), 122(46), 121(13), 120(23), 111(13), 110(83), 109(17), 108(42), 107(13), 98(21), 97(27), 96(46), 95(13), 94(42), 82(21), 81(17), 79(15), 70(19), 68(21), 42(46), 41(13), 39(13).

^{13}C -NMR - Spektrum s. S. 169

80 MHz ^1H -NMR - Spektrum (DMSO-d_6):

8,45	br.	1H - NH - (austauschbar m. D_2O)
6,09	s	1H - $\overset{+}{\text{C}} = \text{CH} - \text{N} -$
3,36, 2,86	je m _c	5H - $\text{CH}_2 - \text{NH} - \text{CH} - \overset{+}{\text{C}} =$ $= \text{CH} - \text{N} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 -$
2,61	s	3H = $\text{CH} - \text{N} - \text{CH}_3$
2,54	br. s	3H - NH - CH_3
1,88, 1,84, 1,73	} je m _c	10H - $\text{NH} - \text{CH}_2 - (\text{CH}_2)_3 - \overset{+}{\text{CH}} -$ $- (\text{CH}_2)_2 - \text{N} - \text{CH} =$

$\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{N}_2$ 7^+ ClO_4^- (294,8)

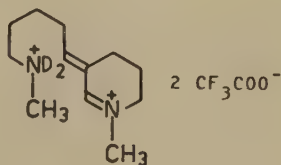
Ber. C 48,90 H 7,87 N 9,50

Gef. C 48,81 H 8,07 N 9,70

1-Methyl-3-(5-ND₂⁺-methyllummonio-pentyliden)-3,4,5,6-tetrahydropyridinium-di-trifluoracetat (17)

Darstellung: 28,2 mg (0,15 mmol)

11 wurden in 0,4 ml Methanol-d₄ gelöst und mit 40 mg CF_3COOH , d.h. mehr als zwei Mol Säure pro Mol Base, versetzt und direkt NMR - spektroskopisch vermessen.



Lit. 25):

Schmp.: 150°-153° (Dipikrolonat, Aceton)

Schmp.: 108°-109° (Distyphnat, Methylethylketon)

UV -Spektrum (7 x 10⁻³proz. methanol. HClO₄) von 11
= 17: λ_{max} 259 nm (log ε 4,33)

Lit. 11):

IR - Spektrum (Film): 3200 - 3100, 2200, 2020, 1700(w),
1662, 1605. (uneinheitliches Produkt)

Massenspektrum (EI-MS, 70°): m/e (rel. Intens. %) 197(3),
196(10), 194(5), 165(10), 138(10), 137(17), 124(10), 123
(12), 111(10), 110(18), 108(8), 99(5), 98(10), 97(23), 96
(28), 95(17), 94(10), 82(12), 78(11), 70(8), 69(100), 68
(7), 52(53), 51(46), 50(49), 47(8), 46(98), 45(87), 44(19),
43(10), 42(36), 41(12).

EI-MS, 15 eV, 70°: 197(13), 196(88), 195(100), 194(38),
165(10), 164(6), 152(10), 139(10), 138(13), 137(10), 110
(10), 99(13), 98(53), 97(53).

¹³C-NMR - Spektrum s.S. 169

60 MHz ¹H-NMR - Spektrum (CD₃OD):

8,52	br. s	1H	= C - CH = N ⁺ -
6,93	t	1H	= CH ₂ - CH = C ⁺ - CH = N ⁺ -; ³ J = 7 Hz
3,74	"t"	2H	= N ⁺ - CH ₂ - CH ₂ -; ³ J = 5 Hz
3,62	s	3H	= N ⁺ - CH ₃
3,20 - 2,80	m	2H	= CH ₂ - CH ₂ - ND ₂ -
2,70	s	3H	= ND ₂ - CH ₃
2,60 - 1,40	m	10H	2 x (- CH ₂ - C ⁺ =), 3 x (- CH ₂ -)

(vergl. Abb. 8 S. 101)

Protonierung von 11: Vinyloge Aminsalspaltung zu 17

60 MHz ^1H -NMR - Spektren (CD_3OD), Temp.: 23°

28,2 mg 11 = $1,5 \times 10^{-4}$ M ($\delta = 4,5 - 5,0$ ppm Wasser)

1.) 11

2.) 11 + 5,5 mg (5×10^{-5} M) CF_3COOD

freie Base 11 : monoprot. Salz 15 = 2 : 1

3.) 11 + 10^{-4} M CF_3COOD

freie Base : monoprot. Salz 15 = 1 : 2

4.) 11 + $1,5 \times 10^{-4}$ M CF_3COOD

monoprotoniertes Salz 15

5.) 11 + 2×10^{-4} M CF_3COOD

monoprot. Salz 15 : diprot. Salz = 2 : 1

6.) 11 + $2,5 \times 10^{-4}$ M CF_3COOD

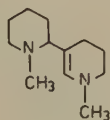
monoprot. Salz : diprot. Salz = 1 : 2; partielle
Spaltung zu 17

7.) 11 + 3×10^{-4} M CF_3COOD

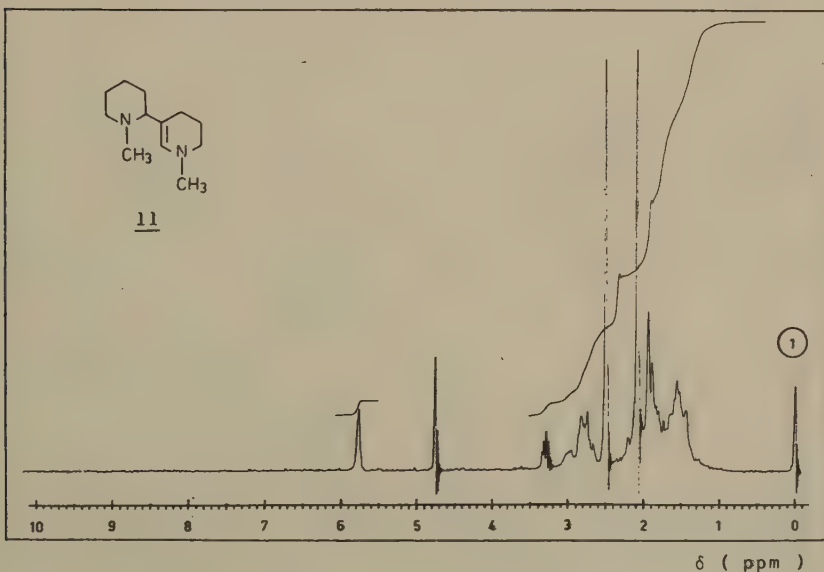
vollständige Spaltung zu 17

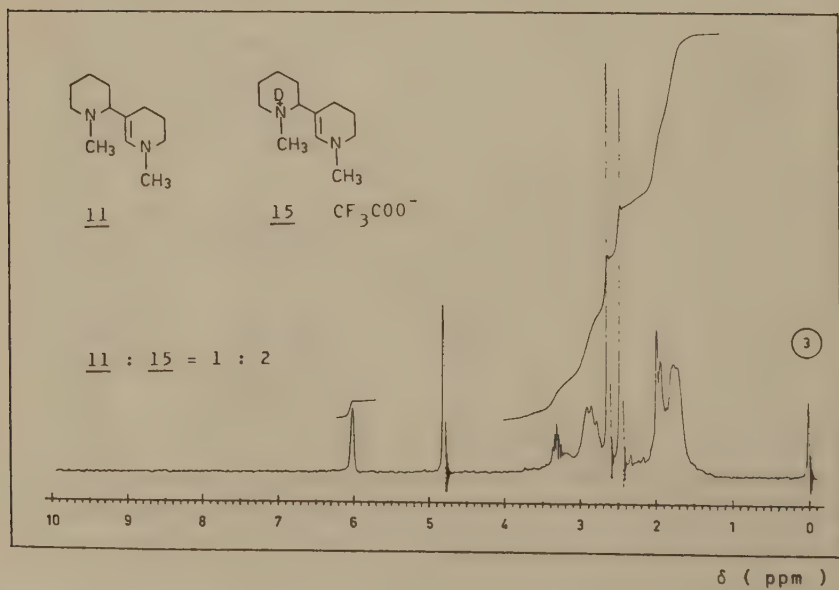
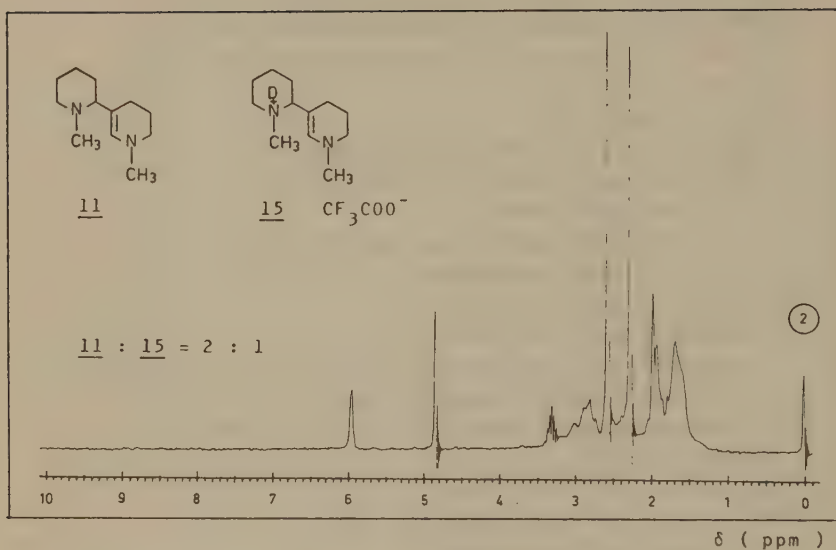
8.) 11 + 4×10^{-4} M CF_3COOD

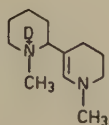
17; keine weitere Veränderung



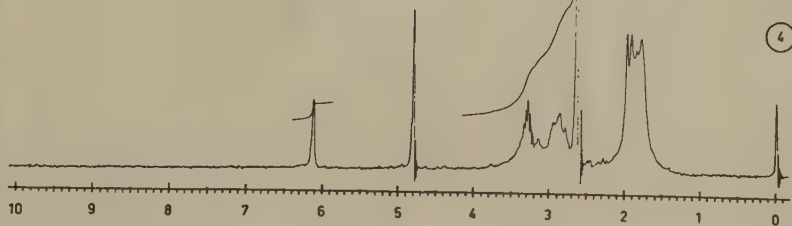
11



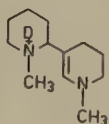




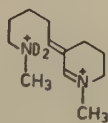
15 CF_3COO^-



δ (ppm)

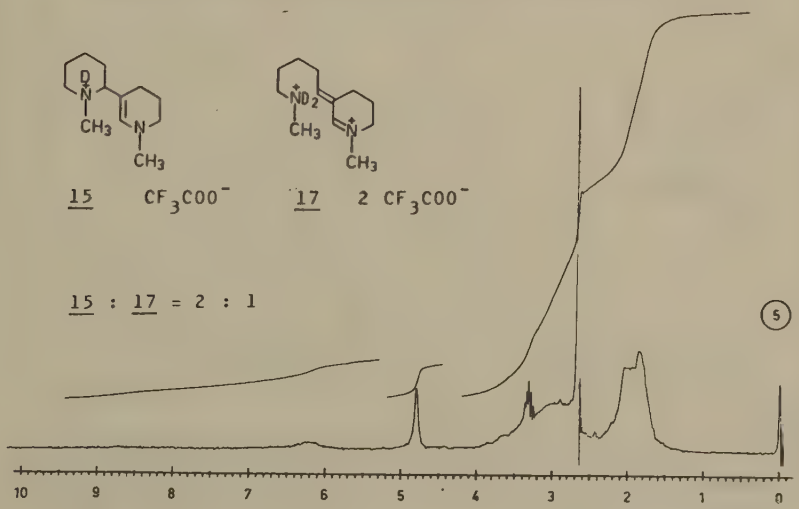


15 CF_3COO^-

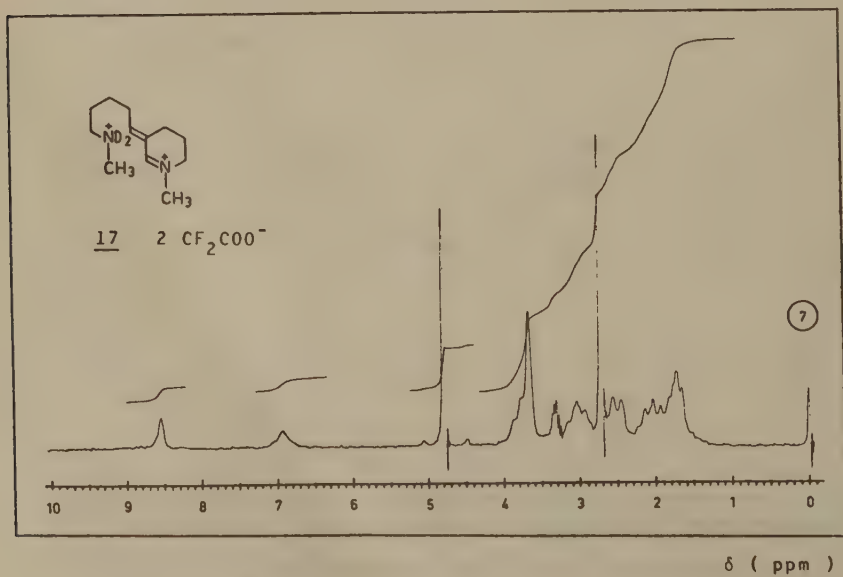
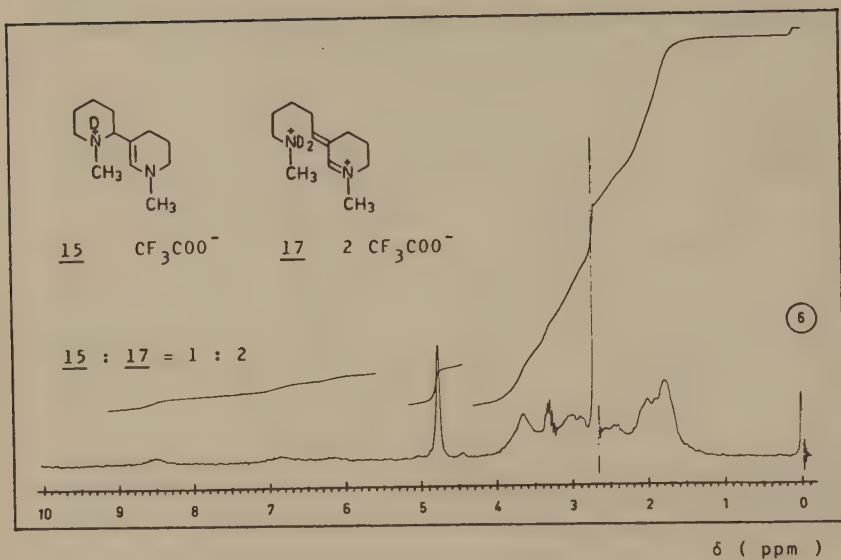


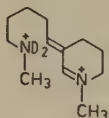
17 $2 \text{ CF}_3\text{COO}^-$

15 : 17 = 2 : 1

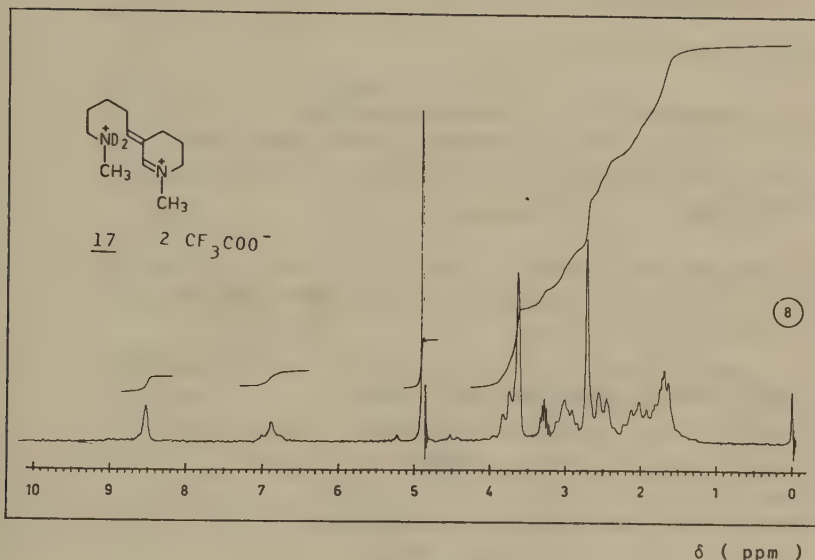


δ (ppm)



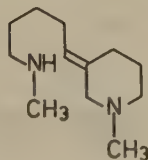


17 2 CF₃COO⁻



1-Methyl-3-(5-methylamino-pentyliden)-piperidin (16)

Darstellung: 1,0 g 11 (5 mMol) wurden in 25 ml 96 proz. Ethanol gelöst und mit 75 ml 5 proz. ethanol. Salzsäure versetzt. Zur Lösung wurden mehrere Portionen Natriumborhydrid gegeben, bis die Lösung alkalisch reagierte. Nach 12 bis 18 Stunden Reaktionszeit wurden 50 ml Wasser hinzugefügt und das Ethanol abgezogen. Nach dem Alkalisieren wurde mit Ether extrahiert, getrocknet, abgezogen und der Rückstand destilliert.



Ausbeute: 855 mg dc-einheitliche Base, entsprechend 88 % d. Th., ber. auf 11

Sdp._{0,03}: 63°-65° (K)

n_D²⁰ : 1,4850

DC: R_f -Wert 0,17, Dragendorff stark orangerot

GC: t_R (I) 41 sec (230°)

IR - Spektrum (CCl_4): 2940, 2860, 2845, 2780, 2765, 2730, (1675, 1632 br. schwach), 1471, 1462, 1446, 1373, 1348, 1288, 1262, 1187, 1137, 1059, 1017, 950, 880, 717.

Massenspektrum (GC-MS): 196(M^+ ,5), 181(3), 165(7), 152(3), 136(7), 124(10), 111(10), 110(100), 98(9), 96(14), 70(9), 44(28), 42(14).

60 MHz 1H -NMR - Spektrum ($CDCl_3$):

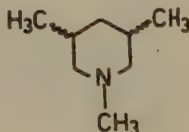
5,27	t.	1H	- $\overset{\cdot}{CH}_2 - \overset{\cdot}{CH} = \overset{\cdot}{C} - CH_2 - \overset{\cdot}{N} -$ $^3J = 7 \text{ Hz}$
2,81	br. s	2H	= $\overset{\cdot}{C} - \overset{\cdot}{CH}_2 - \overset{\cdot}{N} -$
2,56	m_c	2H	- $\overset{\cdot}{N} - \overset{\cdot}{CH}_2 - CH_2 -$
2,44	s	3H	- $\overset{\cdot}{N} - \overset{\cdot}{CH}_3$
2,36	m_c	2H	- $\overset{\cdot}{CH}_2 - \overset{\cdot}{CH}_2 - NH - CH_3$
2,27	s	3H	- $CH_2 - NH - \overset{\cdot}{CH}_3$
2,20 - 1,85	}	m	10H { - $CH_2 - \overset{\cdot}{CH}_2 - CH = \overset{\cdot}{C} - \overset{\cdot}{CH}_2 - CH_2 -$ - $NH - CH_2 - \overset{\cdot}{CH}_2 - \overset{\cdot}{CH}_2 - \overset{\cdot}{CH}_2 - CH =$ = $\overset{\cdot}{C} - CH_2 - \overset{\cdot}{CH}_2 - CH_2 - \overset{\cdot}{N} -$
1,85 - 1,15			
1,38	s	1H	- $CH_2 - \overset{\cdot}{NH} - CH_3$ austauschbar mit D_2O

^{13}C -NMR - Spektrum s. S. 170

$C_{12}H_{24}N_2$ (196,3)	Ber. C 73,41	H 12,32	N 14,27
	Gef. C 72,92	H 12,12	N 14,34

1,3,5-Trimethylpiperidin (2)

Darstellung: 57,1 g (0,5 Mol) 3,5-Dimethylpiperidin wurden nach Eschweiler und Clarke (48) methyliert. Ausbeute: 56,6 g 2 entsprechend 89 % d. Th.



1,3,5-Trimethylpiperidin (2) liegt als Gemisch zweier Diastereomerenpaare vor:

GC: t_R (II) A 249 sec (27 %)
B 254 sec (73 %)

Sdp.: 142,5° (M) Lit. ⁵⁰⁾: Schmp.: 280°-281,5°
(Methiodid)

n_D^{20} : 1,4369

DC: R_f -Wert 0,64 Dragendorff orangerot

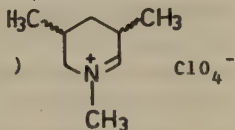
Massenspektrum (GC-MS, Isomere ergeben identisches Abbaumuster): m/e (rel. Intens. %) 128(4), 127(M⁺,38), 126(78), 112(16), 98(11), 85(16), 84(27), 70(9), 58(80), 57(20), 55(13), 44(13), 43(100), 42(58), 41(27), 39(13).

C₈H₁₇N (127,2) Ber. C 75,51 H 13,47 N 11,03
Gef. C 75,83 H 13,73 N 11,24

Quecksilber(II)-acetat - Dehydrierung von 2
5,78 g Hg₂(OAc)₂ $\xrightarrow{\quad}$ 55,6 % Umsetzung
Endprodukte s. Tabelle 3 S. 24

1,3,5-Trimethyl-3,4,5,6-tetrahydropyridinium-
perchlorat (27)

Schmp.: 140,6°-141,1° (M) (Ethanol)



DC: R_f -Wert 0,65 (als Enamin 25)
Dragendorff orange

Massenspektrum (225°): m/e (rel. Intens. %) 126(M⁺,20), 125(67), 124(47), 110(100), 108(27), 96(13), 94(13), 83(13), 82(60), 68(33), 67(13), 58(10), 55(13), 44(17), 43(17), 42(80), 41(27), 39(13).

C₈H₁₆N⁺ ClO₄⁻ (225,7) Ber. C 42,58 H 7,15 N 6,21
Gef. C 42,77 H 7,35 N 6,00

1,3,5-Trimethylpiperidon-2 (29)

GC: t_R (II) A 507 sec (57 %)

B 579 sec (43 %) (200°)

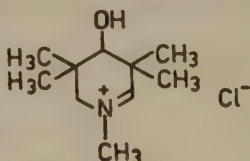
Massenspektrum (GC-MS, Isomere sind abbaugleich):

m/e (rel. Intens. %) 142(4), 141(M^+ , 42), 126(36), 99(14), 98(32), 72(16), 71(36), 70(12), 69(14), 56(72), 55(24), 44(100), 43(16), 42(64), 41(46), 39(22).

4-Hydroxy-1,3,3,5,5-pentamethyl-3,4,5,6-tetrahydro-
pyridiniumchlorid (36)

Darstellung: (Modifizierte Vorschrift nach Schnädel -
bach ³⁴⁾) 13,5 g (0,2 Mol)

Methylaminhydrochlorid, 6,6 g
(0,22 Mol) Paraformaldehyd
und 43,0 g (0,6 Mol) frisch
destillierter Isobutyraldehyd
wurden in 200 ml Eisessig vier



bis sechs Stunden am Rückfluß gekocht. Danach wurde überschüssiges Lösungsmittel möglichst vollständig abgezogen. Es entstand eine orangefarbene homogene sirupartige Lösung, die noch warm 5 x mit je 50 ml Ether extrahiert wurde, wobei man den Ether jeweils aus dem Scheidetrichter dekantierte. Nach der Extraktion wurde die hochviskose Unterphase unter starkem Rühren in 1 l trocknes Aceton gegossen. Dabei kristallisierte das gewünschte Produkt sofort aus. Das Kristallisat wurde auf einer Nutsche gesammelt und so lange mit trockenem Aceton gewaschen, bis die Waschflüssigkeit farblos ab - lief. Nach der Trocknung war das Produkt nahezu ana - lysenrein und konnte weiterverarbeitet werden.

Ausbeute, ber. auf Methylaminhydrochlorid: 21,4 g
 $\hat{=}$ 52 % d. Th.

Zur Darstellung des analysenreinen Salzes wurde aus absolutem Methanol mit trockenem Ethylacetat umge - fällt.

Schmp.: 219,1°-220,6° (M)

Lit. 34):

Schmp.: 227° (Methanol/Ethylacetat)

IR - Spektrum (KBr): 3500 - 3100 (3340, 3265) br.,
3015, 2970, 2885, 2715, 2590, 1696, 1479, 1445, 1415,
1371, 1308, 1278, 1221, 1180, 1160, 1102, 1072, 1031,
1010, 946, 940, 874, 776.

Lit. 34) :

IR - Spektrum (KBr): 1685

Massenspektrum (EI-MS, 170°): m/e (rel. Intens. %)

170(M⁺, 15), 98(100), 42(35)

m* 56,49 für m/e 170 + m/e 98

60 MHz ¹H-NMR - Spektrum (DMSO-d₆):

8,88	br.s	1H	- $\overset{+}{N} = \underset{ }{CH} - C(CH_3)_2 -$
5,73, 5,63	d	1H	- $C(CH_3)_2 - \underset{ }{CHOH} - C(CH_3)_2 -$ austauschbar m. D ₂ O; ³ J = 6 Hz
3,65	br.s	5H	= $\underset{ }{N} - \underset{ }{CH_3}; -C(CH_3)_2 - \underset{ }{CH_2} - \underset{ }{N} =$
3,40, 3,30	d	1H	- $C(CH_3)_2 - \underset{ }{CHOH} - \underset{ }{C(CH_3)_2} -$ nach D ₂ O-Austausch s 3,35 ³ J = 6 Hz
1,29, 1,17, 0,97, 0,90	} je s	12H	2 x - $\underset{ }{C(CH_3)_2}$

Lit. 34): ¹H-NMR - Spektrum (D₂O) (Auswahl)

8,67 (Iminium-H)

¹³C-NMR - Spektrum s. S. 166

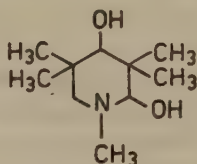
C₁₀H₂₀NO ⁺ Cl⁻ (205,8)

Ber. C 58,38 H 9,80 N 6,81

Gef. C 58,35 H 9,92 N 6,74

2,4,-Dihydroxy-1,3,3,5,5-pentamethylpiperidin (37)

Darstellung: Eine wäßrige Lösung von 20,6 g (0,1 Mol) 36 wurde mit 50 ml 20proz. NaOH versetzt und viermal mit je 50 ml Ether extrahiert. Die etherische Lösung wurde getrocknet und über 10 g neutr. Al_2O_3 adsorptiv filtriert. Der nach dem Abziehen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand war analysenrein. Das zähe, farblose Öl kristallisierte nach einigen Tagen in Würfeln aus.



Schmp.: 71,8°-73,0° (M)

Lit. ³⁴⁾

Schmp.: 67° (Petrolether)

DC: R_f -Wert 0,48 Dragendorff orange

IR - Spektrum (KBr): 3600 - 3250 (3410, 3360) br., 3010, 2960, 2875, 2780, 2705, 2600, 1482, 1420, 1385, 1365, 1310, 1255, 1216, 1190, 1131, 1110, 1090, 1032, 950, 898, 872, 802, 778, 685.

Massenspektrum: m/e (rel. Intens. %) 187(M^+ , 12), 170(56), 98(100), 97(92), 73(32), 60(94), 56(44), 44(68), 42(92), 41(48).

^{13}C -NMR - Spektrum s. S. 167

80 MHz ^1H -NMR - Spektrum (CDCl_3):

Die Zuordnung der einzelnen Komponenten des Diastereomerengemisches erfolgte durch Ermittlung der Kopplungskonstanten und Berücksichtigung der Signalintensitäten vor und nach Austausch mit D_2O .

I:

3,50, 3,30	d	1H	- $\overset{1}{N}$ - $\underline{CHOH}$ - ; $^3J = 9,5$ Hz nach D_2O -Austausch s 3,43
3,01, 2,94	d	1H	- $\overset{1}{C}(CH_3)_2$ - $\underline{CHOH}$ - $\overset{1}{C}(CH_3)_2$ - $^3J = 6$ Hz nach D_2O -Austausch s 2,97
2,73, 2,59	d	1H	- $\overset{1}{N}$ - $\underline{CHOH}$ - ; $^3J = 9,5$ Hz verschwindet nach D_2O -Austausch
2,64, 2,49	d	1H	- $\overset{1}{N}$ - $\underline{CH_{eH_a}}$ - $\overset{1}{C}(CH_3)_2$ - $^2J = 12$ Hz
2,33	s	3H	- $\overset{1}{N}$ - $\underline{CH_3}$
2,17, 2,10	d	1H	- $\overset{1}{C}(CH_3)_2$ - $\underline{CHOH}$ - $\overset{1}{C}(CH_3)_2$ - $^3J = 6$ Hz verschwindet nach D_2O -Austausch
1,95, 1,80	d	1H	- $\overset{1}{N}$ - $\underline{CH_{eH_a}}$ - $\overset{1}{C}(CH_3)_2$ - $^2J = 12$ Hz
0,93 - 1,08	4s	12H	2 x - $\overset{1}{C}(CH_3)_2$ -

II:

4,08, 4,03	d	1H	- $\overset{1}{N}$ - $\underline{CHOH}$ - ; $^3J = 4$ Hz nach D_2O -Austausch s 4,05
3,43, 3,35	d	1H	- $\overset{1}{C}(CH_3)_2$ - $\underline{CHOH}$ - $\overset{1}{C}(CH_3)_2$ - $^3J = 6,5$ Hz nach D_2O -Austausch s 3,38
2,73, 2,53	d	1H	- $\overset{1}{N}$ - $\underline{CH_{eH_a}}$ - $\overset{1}{C}(CH_3)_2$ - $^2J = 12$ Hz
2,37	s	3H	- $\overset{1}{N}$ - $\underline{CH_3}$
2,12, 1,97	d	1H	- $\overset{1}{N}$ - $\underline{CH_{eH_a}}$ - $\overset{1}{C}(CH_3)_2$ - $^2J = 12$ Hz
1,96, 1,91	d	1H	- $\overset{1}{N}$ - $\underline{CHOH}$ - ; $^3J = 4$ Hz verschwindet nach D_2O -Austausch
1,50, 1,42	d	1H	- $\overset{1}{C}(CH_3)_2$ - $\underline{CHOH}$ - $\overset{1}{C}(CH_3)_2$ - ; $^3J = 6,5$ Hz verschwindet nach D_2O -Austausch
1,08 - 0,93	4s	12H	2 x - $\overset{1}{C}(CH_3)_2$ -

$C_{10}H_{21}NO_2$ (187,3) Ber. C 64,13 H 11,30 N 7,48
Gef. C 64,09 H 11,41 N 7,25

Quecksilber(II)-acetat - Dehydrierung von 37

1,90 g $Hg_2(OAc)_2 \hat{=} 36,6$ % Umsetzung

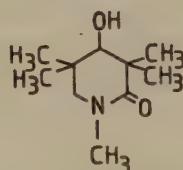
Endprodukte s. Tabelle 4 S. 31

4-Hydroxy-1,3,3,5,5-pentamethylpiperidon-2 (48)

Schmp.: 108,6°-109,3° (M)

DC : R_f -Wert 0,41 Dragendorff schwach
gelblich

GC : t_R (II) 1561 sec (200°)



IR - Spektrum (CCl_4) (schwerlöslich): 3640, 2990,
2960, 2930, 2870, 1645, 1490, 1390, 1324, 1267, 1092,
1059.

Massenspektrum: m/e (rel. Intens. %) 185(M^+ ,94), 170
(20), 168(22), 167(20), 153(61), 114(24), 113(71), 112
(73), 97(47), 85(48), 72(53), 71(31), 70(94), 57(31),
55(35), 44(100), 43(26), 42(47), 41(55), 39(24).

IR - Spektrum (KBr): 3600 - 3200 (3430) br., 3005,
2970, 2940, 2865, 2705, 2610, 1626, 1510, 1495, 1443,
1404, 1387, 1367, 1332, 1314, 1300, 1264, 1168, 1090,
1070, 1000, 948, 764, 752, 682.

^{13}C -NMR - Spektrum s. S. 167

80 MHz 1H -NMR - Spektrum ($CDCl_3$):

3,38	br. s	1H	- C(CH ₃) ₂ - $\underline{CHOH}$ - C(CH ₃) ₂ -
2,97, 3,00,	}	2+1H	{ - $\overset{ }{N}$ - $\underline{CH_2}$ - C(CH ₃) ₂ -
3,04			
2,93	s	3H	- $\overset{ }{N}$ - $\underline{CH_3}$
1,25, 1,21	}	je s 12H	2 x - $\overset{ }{C}(\underline{CH_3})_2$
1,04, 1,00			

$C_{10}H_{19}NO$ (185,3) Ber. C 64,83 H 10,34 N 7,56
Gef. C 64,75 H 10,50 N 7,39

1,3,3,5,5-Pentamethyl-4-oxo-3,4,5,6-tetrahydro -
pyridinium-perchlorat (38)

Darstellung: 11,3 g 37 (60 mMol)

wurden mit 1 M Schwefelsäure in
geringem Überschuß versetzt und bis
zur vollständigen Lösung gerührt.

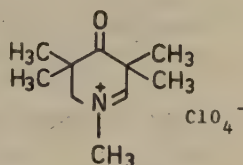
Danach wurden etwa 40 g 80proz.

Schwefelsäure unter Kühlung hinzu -

gefügt und auf Raumtemperatur abgekühlt. 65 ml einer

10proz. Chrom(VI)-oxidlösung in 1 M Schwefelsäure

wurden langsam zugetropft und bei Raumtemperatur drei
Stunden gerührt.



Danach versetzte man den Ansatz mit etwa 10 g
Natriumsulfit, zog nach Beendigung der Gasentwicklung
restliches Schwefeldioxid i. Vak. ab, löste 30 g Wein -
säure und gab Natriumcarbonat bis zur alkalischen
Reaktion (pH 10 - 11) hinzu. Die Lösung wurde fünfmal
mit je 100 ml Ether ausgeschüttelt, die gesammelten
organischen Phasen getrocknet, über 20 g neutr. Al_2O_3
adsorptiv filtriert und der Ether abgezogen.

Bei genügender Trocknung kristallisierte das gelb -
liche Öl innerhalb kurzer Zeit aus; das Produkt war
analysenrein. Ausbeute, ber. auf 37: 85 % d. Th.

2-Hydroxy-1,3,3,5,5-pentmethyl-4-oxo-piperidin (39)

Ein Teil des Kristallisats wurde in zehn Teilen
96proz. Ethanol gelöst und mit 70proz. Perchlorsäure
bis zur sauren Reaktion versetzt. Das ausgefallene
feinkristalline Produkt wurde aus heißem Aceton um -
kristallisiert. Die entstandenen Kristalle waren nach
dem Pulverisieren und Trocknen analysenrein und bestan -
den aus 1,3,3,5,5-Pentamethyl-4-oxo-3,4,5,6-tetra -
hydropyridinium-perchlorat (38). Ausbeute: 90 % d. Th.

Schmp.: 258,2°-260,1° Zers. (M)

IR - Spektrum (KBr): 3600 - 3340 (3445) br., 3040, 2990, 2950, 2880, 1734, 1703, 1427, 1397, 1373, 1167, 1012, 928, 624.

Massenspektrum: m/e (rel. Intens. %) 169(21), 168(M⁺, 100), 113(11), 99(29), 98(66), 70(19), 68(19), 56(21), 44(31), 42(29), 41(36).

60 MHz ¹H-NMR - Spektrum (DMSO-d₆):

8,91	s	1H	- N = $\overset{+}{\underset{ }{\text{C}}}(\text{CH}_3)_2$ -
4,20	s	2H	- $\overset{+}{\underset{ }{\text{C}}}(\text{CH}_3)_2$ - $\overset{ }{\text{CH}_2}$ - N =
3,77	s	3H	= N - $\overset{ }{\text{CH}_3}$
1,39	s	6H	2 x - $\overset{ }{\underset{ }{\text{C}}}(\text{CH}_3)_2$
1,16	s	6H	2 x - $\overset{ }{\underset{ }{\text{C}}}(\text{CH}_3)_2$

¹³C-NMR - Spektrum s. S. 166

C₁₀H₁₈NO $\overset{+}{\text{I}}$ C₁₀H₁₇N⁺ (267,7)

Ber. C 44,87 H 6,78 N 5,23

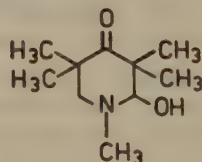
Gef. C 44,89 H 6,87 N 5,17

2-Hydroxy-1,3,3,5,5-pentamethyl-4-oxo-piperidin (39)

Schmp.: 70,5°-70,9° (M)

DC: R_f-Wert 0,66 (+),

Dragendorff orange



IR - Spektrum (CCl₄): 3640, 3595, 3580 - 3440 (3540, 3520)br., 3400, 2970, 2945, 2910, 2875, 2830, 2785, 2715, 1709, 1476, 1448, 1390, 1364, 1281, 1219, 1114, 1058, 1028, 993, 968, 879.

Massenspektrum: m/e (rel. Intens. %) 185(M⁺, 51), 168 (15), 114(31), 113(100), 98(22), 96(12), 95(35), 73 (35), 72(53), 70(32), 60(68), 56(23), 55(23), 44(86), 42(57), 41(49).

60 MHz ¹H-NMR - Spektrum (CDCl₃):

4,18, 4,10	d	1H	- $\overset{\cdot}{N}$ - $\underline{CHOH}$ - $\overset{\cdot}{C}(CH_3)_2$; ³ J = 5 Hz nach D ₂ O-Austausch s. 4,14
3,11, 2,91	d	1H	- $\overset{\cdot}{N}$ - $\underline{CH_eH_a}$ - $\overset{\cdot}{C}(CH_3)_2$; ² J = 12 Hz
2,50	s	3H	- $\overset{\cdot}{N}$ - $\underline{CH_3}$
2,40, 2,20	d	1H	- $\overset{\cdot}{N}$ - $\underline{CH_eH_a}$ - $\overset{\cdot}{C}(CH_3)_2$ ² J = 12 Hz
2,24, 2,16	d	1H	- $\overset{\cdot}{N}$ - $\underline{CHOH}$ - $\overset{\cdot}{C}(CH_3)_2$; ³ J = 5 Hz austauschbar mit D ₂ O
1,26	}	je s 12H	2 x - $\overset{\cdot}{C}(CH_3)_2$
1,11			
1,06			

¹³C-NMR - Spektrum s. S. 167

C ₁₀ H ₁₉ NO ₂ (185,3)	Ber. C 64,83	H 10,34	N 7,56
	Gef. C 64,83	H 10,55	N 7,46

Quecksilber(II)-acetat - Dehydrierung von 39

4,03 g Hg₂(OAc)₂ $\hat{=}$ 77,6% Umsetzung

Endprodukte s. Tabelle 4 S. 31

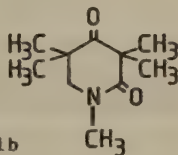
1,3,3,5,5-Pentamethylpiperidin-2,4-dion (49)

Schmp.: 42,0°-42,6° (M)

Sdp._{0,2}: 114°-116° (K)

DC : R_f-Wert 0,53 (+), Dragendorff gelb

GC : t_R (II) 660 sec (200°)



IR - Spektrum (CCl_4): 3430, 2975, 2945, 2880, 1725,
(1669, 1664, 1661), 1491, 1467, 1457, 1444, 1435,
1401, 1388, 1339, 1275, 1176, 1091, 1048, 951.

Massenspektrum: m/e (rel. Intens. %): 183(M^+ , 69), 140
(18), 114(30), 85(12), 70(100), 44(52), 42(26), 41(26).

^{13}C -NMR - Spektrum s. S. 167

80 MHz ^1H -NMR - Spektrum (CDCl_3):

3,30	s	2H	$\text{C}(\text{CH}_3)_2 - \text{CH}_2 - \text{N} -$
3,09	s	3H	$- \text{N} - \text{CH}_3$
1,31, 1,14	je s	12H	2 x $- \text{C}(\text{CH}_3)_2$

$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (183,3)	Ber. C 65,54	H 9,35	N 7,64
	Gef. C 65,69	H 9,55	N 7,64

4-Hydroxy-1,3,3,5,5-pentamethylpiperidin (40)

Darstellung: (Vergl. auch 50))

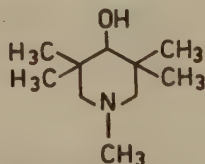
a) modifizierte Vorschrift nach Frei -
felder ³⁶⁾: 20,6 g (0,1 Mol) 36

wurden in einer Niederdruckhydrier -
bombe in loproz. ethanolischer

Ammoniaklösung gelöst und mit 2,5 g

5 % Rhodium auf Aluminiumoxid versetzt. Bei einem Druck
von 5 bar und einer Temperatur von 50° wurde so lange
hydriert, bis kein Druckabfall mehr beobachtet werden
konnte. (ca. 12 h). Die Lösung wurde dekantiert,
filtriert und i. Vak. eingedampft. Rohausbeute: 85 %
d. Th. Das entstandene kristalline Produkt wurde
durch Destillation im Kugelrohr gereinigt.

b) Durch Verwendung von 96proz. Ethanol anstatt loproz.
ethanolischer Ammoniaklösung erhielt man nach Filtra -
tion und Eindampfen das Hydrochlorid von 40, das aus
Methanol / Ethylacetat analysenrein anfiel. Rohausbeute:
90 % d. Th.



50) H. L. Johnson, P. Tsakotellis und J. I. DeGraw,
J. Pharm. Sci. 59, 278 (1970)

c) modifizierte Vorschrift nach Schnädelbach ³⁷⁾:
 20,6 g (0,1 Mol) 36 wurden in 100 ml loproz. Salz -
 säure gelöst und portionsweise mit Natriumborhydrid
 versetzt. Nach Beendigung der Reaktion (ca. 2 h)
 wurde alkalisiert, fünfmal mit je 50 ml Ether extra -
 hiert, getrocknet, das Lösungsmittel abgezogen und
 das Rohprodukt durch Destillation gereinigt. Roh -
 ausbeute: 90 % d. Th.

d) Statt mit Natriumborhydrid konnte auch mit amalga -
 mierten Zinkgranalien in gleichem Medium reduziert
 werden. Vor dem Alkalisieren wurden 10 g Weinsäure
 pro 5 g Zink im Ansatz gelöst. Aufarbeitung wie unter
 c) beschrieben

Schmp.: 58,4⁰-60,4⁰ (M) Lit. ³⁷⁾ Schmp.: 61⁰- 63⁰

DC : R_F-Wert 0,55 Dragendorff orange

GC : t_R (II) 774 sec (140⁰); 336 sec (200⁰)

IR - Spektrum (KBr): 3560 - 3140 (3345) br., 3015,
 3005, 2975, 2960, 2930, 2870, 2795, 2710, 2700, 2575,
 1460, 1444, 1387, 1361, 1325, 1243, 1215, 1188, 1065,
 1045, 988, 948, 940, 885, 874, 774, 645.

Massenspektrum: m/e (rel. Intens. %) 171(M⁺,18), 156
 (20), 99(19), 58(19), 44(100), 43(22), 42(17).

80 MHz ¹H-NMR - Spektrum (CDCl₃):

2,92, 2,88	br. d	1H	- C(CH ₃) ₂ - <u>CH</u> OH - C(CH ₃) ₂ - ³ J = 3 Hz
			nach D ₂ O-Austausch s 2,87
2,36, 2,50	d(dvd?)	2H	- C(CH ₃) ₂ - <u>CH</u> _e H _a - <u>N</u> - <u>CH</u> _e H _a - C ² J = 12 Hz
2,19	s	3H	- <u>N</u> - <u>CH</u> ₃
1,74, 1,60	br.d	2H	- CH _e H _a - <u>N</u> - CH _e H _a - ; ² J = 12 Hz

1,52, 1,48 br. d 1H - C(CH₃)₂-CHOH - C(CH₃)₂-
³J = 3 Hz
 austauschbar mit D₂O
 0,90, 1,03 2 x s 12H 2 x - C(CH₃)₂-

¹³C-NMR - Spektrum s. S. 165

C₁₀H₂₁NO (171,3) Ber. C 70,12 H 12,36 N 8,18
 Gef. C 70,26 H 12,63 N 8,21

4-Hydroxy-1,3,3,5,5-pentamethylpiperidinium-chlorid
 (40 x HCl)

Schmp.: 297,0°-297,9° Zers. (M)

IR - Spektrum (KBr): 3500 - 3250 (3380) br., 2960,
 2875, 2820, 2785, 2710, 2630, 2520, 1470, 1402, 1252,
 1208, 1193, 1114, 1093, 1035, 1024, 950, 891.

Massenspektrum: m/e (rel. Intens %) 172(M⁺,76), 171
 (20), 157(86), 99(84), 98(48), 84(20), 74(24), 58(70),
 56(48), 44(100), 43(80), 42(60), 41(32).

¹³C-NMR - Spektrum s. S. 166

C₁₀H₂₂NO]⁺ Cl⁻ (207,7)
 Ber. C 57,82 H 10,68 N 6,74
 Gef. C 57,53 H 10,81 N 6,59

Quecksilber(II)-acetat - Dehydrierung von 40
 7,72 g Hg₂(OAc)₂ $\hat{=}$ 74,3 % Umsetzung
 Endprodukte s. Tabelle 4 S. 31

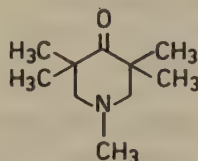
Die gefundene basische Substanz war in ihrem Schmp.
 identisch mit dem Carbinolamin 37, das IR - Spektrum
 war mit dem von 37 deckungsgleich. Die isolierte
 neutrale Verbindung war in Schmp., t_R (200°) und IR -
 Spektrum identisch mit dem Lactam 48.

1,3,3,5,5-Pentamethyl-4-oxo-piperidin (41)

Darstellung: Die Darstellung und Aufarbeitung von 41 erfolgte analog der von 38. Das erhaltene Öl wurde destillativ gereinigt. Rohausbeute: 89 % d. Th.

Sdp. $_{11,5}$: 86° (K); $177,6^{\circ}$ (M)

n_D^{21} : 1,4476



DC : R_f -Wert 0,66 (+),
Dragendorff orange

GC : t_R (II) 404 sec (140°)

IR - Spektrum (CCl_4): 3395, 2990, 2970, 2945, 2900, 2870, 2850, 2795, 2775, 2730, 2700, 2620, 1705, 1468, 1449, 1390, 1362, 1316, 1266, 1221, 1115, 1058, 1041, 990, 950, 885.

Massenspektrum: m/e (rel. Intens. %) 169(M^+ ,48), 98 (58), 70(29), 57(33), 56(62), 44(100), 42(62), 41(35).

^{13}C -NMR - Spektrum s. S. 165

60 MHz 1H -NMR - Spektrum ($CDCl_3$):

2,40	s	3H	- $\overset{ }{N}$ - $\underset{ }{CH_3}$
2,32	s	4H	2 x - $\overset{ }{N}$ - CH_2 - $C(CH_3)_2$ -
1,14	s	12H	2 x - $\underset{ }{C}(CH_3)_2$

$C_{10}H_{19}NO$ (169,3)	Ber. C 70,96	H 11,32	N 8,28
	Gef. C 71,01	H 11,56	N 8,24

1,3,3,5,5-Pentamethyl-4-oxo-piperidinium-perchlorat
(41 x $HClO_4$)

Schmp.: $215,8^{\circ}$ - $216,1^{\circ}$ Zers. (Ethanol) (M)

IR - Spektrum (KBr): 3380, 3200 - 3040 (3100) br., 3000, 2980, 2945, 2880, 2810, 2770, 2645, 2515, 2480, 1704, 1471, 1400, 1374, 1296, 1252, 1210, 1007, 988, 953, 922, 858, 672.

Massenspektrum: m/e (rel. Intens. %) 169(M⁺, 53), 98 (64), 70(20), 57(30), 56(76), 44(100), 43(20), 42(44), 41(27).

¹³C-NMR - Spektrum s. S. 166

60 MHz ¹H-NMR - Spektrum (DMSO-d₆):

9,70	br.	1H	- NH ⁺ - i	austauschbar m. D ₂ O
3,70 - 3,30	m	4H	- CH ₂ - NH - CH ₂ -	
			nach D ₂ O-Austausch	br.s 3,45
2,94, 2,88	br.d	3H	- NH - CH ₃	
			nach D ₂ O-Austausch	s 2,91
1,31, 1,05	2 x s	12H	2 x - C(CH ₃) ₂	

$C_{10}H_{20}NO]^+ ClO_4^-$ (269,7)

Ber. C 44,53 H 7,47 N 5,19

Gef. C 44,68 H 7,63 N 5,15

Quecksilber(II)-acetat - Dehydrierung von 41

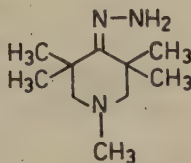
9,10 g Hg₂(OAc)₂ $\hat{=}$ 88,0 % Umsetzung

Endprodukte s. Tabelle 4 S. 31

Die gefundene basische Substanz war in ihrem Schmp. identisch mit dem Carbinolamin 39, das IR - Spektrum war mit dem von 39 deckungsgleich. Die isolierte neutrale Verbindung war in Schmp., t_R (200°) und IR - Spektrum identisch mit dem Lactam 49.

4-Hydrazono-1,3,3,5,5-pentamethylpiperidin (42)

Darstellung: (modifizierte Vor -
schrift nach ⁴⁰⁾) 42,3 g (0,25
Mol) 41 wurde mit 31,0 g Hydrazin -
sulfat und 93,0 g Hydrazinhydrat



4 Tage unter Rückfluß gekocht. Da -
nach wurde auf Raumtemperatur ab -
gekühlt, fünfmal mit je 100 ml Ether ausgeschüttelt, die
organische Phase getrocknet und das Lösungsmittel abge -
zogen. Der halbkristalline Rückstand wurde durch mehr -
fache Destillation und danach Sublimation im Kugelrohr
gereinigt. Ausbeute, ber. auf das analysenreine End -
produkt 42: 20,7 g $\hat{=}$ 45 % d. Th.

Schmp.: 58,2°-58,4° (M); Sublimation_{0,5}: 65° (K)

DC : R_f-Wert 0,39 (+) Dragendorff orange

GC : t_R (II) 763 sec (140°)

IR - Spektrum (KBr): 3385 br., 3320, 3255, 3225, 3020 -
2890 (2960) br., 2870, 2845, 2780 br., 2690, 2625,
1642, 1634, 1596, 1470, 1447, 1383, 1322, 1268, 1122,
1081, 1060, 958, 896, 820 - 720 (760) br., 865 br.

Massenspektrum: m/e (rel. Intens. %) 183(M⁺,14), 153
(10), 140(32), 125(16), 98(30), 96(60), 95(24), 84(38),
81(48), 68(20), 58(34), 57(36), 55(36), 44(100), 43(50),
42(98), 41(64), 39(30).

¹³C-NMR - Spektrum s. S. 165

60 MHz ¹H-NMR - Spektrum (CDCl₃):

5,50 - 4,40	br.	2H	= N ⁺ - NH ₂ ; austauschbar m. D ₂ O
2,25	s	3H	- N ⁺ - CH ₃
2,19, 2,14	d(m?)	4H	- CH ₂ - N - CH ₂ -
1,31, 1,15	2 x s	12H	2 x - C(CH ₃) ₂

$C_{10}H_{21}N_3$ (183,3) Ber. C 65,53 H 11,55 N 22,92
Gef. C 65,42 H 11,72 N 22,90

4-Hydrazono-1,3,3,5,5-pentamethylpiperidinium-perchlorat
(42 x $HClO_4$)

Schmp.: 204,0°-204,1° (Ethanol) (M)

IR - Spektrum (KBr): 3410 br., 3220 - 3100 (3165)
br., 3000, 2970, 2940, 2880, (2820, 2745, 2715, 2690,
2650, 2580, 2550, 2510, 2480), 1640, 1608, 1470, 1400,
1365, 1212, 950, 930, 890, 864, 830 - 700 (770) br.,
680, 625.

60 MHz 1H -NMR - Spektrum ($DMSO-d_6$):

9,30 - 8,60	br.	1H	- $\overset{+}{N}H$ - ; austauschbar m. D_2O
6,20 - 5,70	br.	2H	= $\overset{+}{N} - NH_2$; austauschbar m. D_2O
3,11	m	4H	- $\overset{+}{CH_2} - NH - CH_2 -$
2,84	s	3H	- $NH - \overset{+}{CH_3}$
1,31, 1,15	2 x s	12H	2 x - $C(CH_3)_2 -$

$C_{10}H_{22}N_3]^+ ClO_4^-$ (283,8)

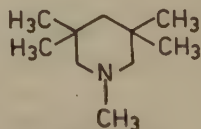
Ber. C 42,33 H 7,82 N 14,81

Gef. C 42,58 H 7,95 N 14,45

1,3,3,5,5-Pentamethylpiperidin (3)

Darstellung: 11,5 g Kaliumhydroxid wurden
in 100 ml Triethylenglykol gelöst und
unter Rühren am Rückfluß auf 200° erhitzt.

Eine Lösung von 3,66 g (20 mMol) 42 in
15 g Triethylenglykol wurden langsam zugetropft, es
wurde zweimal mit je 5 ml Triethylenglykol nachgespült
und eine Stunde auf 200° gehalten. Nach dem Abkühlen
wurden Kühler und Aufsatz mit insgesamt 100 ml Wasser
gewaschen.



Man versetzte den Kolben mit einem absteigenden Kühler, destillierte das Amin-Wasser - Gemisch ab und schüttelte die mit 10 ml 20proz. NaOH alkalisierte wäßrige Phase fünfmal mit je 50 ml Ether aus. Das nach dem Aufarbeiten der organischen Phase erhaltene farblose Öl wurde destilliert. Ausbeute nach Destillation: 2,16 g 3 $\hat{=}$ 59 % d. Th..

Sdp._{11,5}: 64°-66° (K); 164,4° (M);
Lit. 33): 156,7°-159,2°; 50) Sdp.₆₅: 80°

n_D²⁰: 1,4410

DC : R_f-Wert 0,47 Dragendorff orange

GC : t_R (II) 252 sec (140°)

IR - Spektrum (CCl₄): 3200, 3010, 2960, 2905, 2870, 2845, 2785, 2770, 2730, 2715, 2680, 2660, 1485, 1465, 1448, 1390, 1368, 1321, 1251, 1129, 1120, 1049, 878.

Massenspektrum: m/e (rel. Intens. %) 155(M⁺,6), 154(7), 99(12), 58(53), 56(14), 44(100), 43(24), 42(29), 41(21).

¹³C-NMR - Spektrum s. S. 165

60 MHz ¹H-NMR - Spektrum (CDCl₃):

2,20	s	3H	- N - <u>CH</u> ₃
1,93	s	4H	- <u>CH</u> ₂ - N - <u>CH</u> ₂ -
1,07	s	2H	- C(CH ₃) ₂ - <u>CH</u> ₂ - C(CH ₃) ₂ -
0,96	s	12H	2 x - C(<u>CH</u> ₃) ₂ -

C ₁₀ H ₂₁ N	(155,3)	Ber. C 77,35	H 13,63	N 9,02
		Gef. C 77,07	H 13,84	N 9,33

1,3,3,5,5-Pentamethylpiperidinium-perchlorat ($3 \times \text{HClO}_4$)

Schmp.: 196,5°-197,0° (Ethanol) (M)

Lit.⁵⁰⁾: 310° (Metholodid)

IR - Spektrum (KBr): 3120, 3015, 2965, 2880, 2820, 2785, 2750, 2715, 2690, 2625, 2520, 1482, 1466, 1403, 1382, 1375, 1369, 1250, 998, 943, 921, 890, 861, 626.

Massenspektrum: m/e (rel. Intens. %) 156(14), 155 (M⁺, 23), 154(22), 140(14), 99(26), 58(63), 56(20), 44(100), 43(24), 42(30), 41(22).

¹³C-NMR - Spektrum s. S. 166

60 MHz ¹H-NMR - Spektrum (DMSO-d₆):

9,20 - 8,20	br.	1H	- NH ⁺ - ; austauschbar mit D ₂ O
3,29, 3,10	mvd	2H	- CH _e H _a - NH - CH _e H _a - ; ² J = 12 Hz nach D ₂ O-Austausch schärfer
2,83, 2,74	d	3H	- NH - CH ₃ ; ³ J = 5,5 Hz. nach D ₂ O-Austausch s. 2,78
2,67, 2,54	mvd	2H	- CH _e H _a - NH - CH _e H _a - ; ² J = 12 Hz nach D ₂ O-Austausch schärfer
1,31	br.s(m?)	2H	- C(CH ₃) ₂ - CH ₂ - C(CH ₃) ₂ -
1,13, 0,94	je s	12H	2 x - C(CH ₃) ₂

C₁₀H₂₂N⁺ ClO₄⁻ (255,7)

Ber. C 46,97 H 8,67 N 5,48

Gef. C 47,01 H 8,84 N 5,25

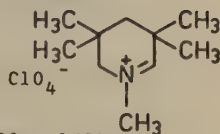
Quecksilber(II)-acetat - Dehydrierung von 3

6,31 g Hg₂(OAc)₂ $\hat{=}$ 60,9 % Umsetzung

Endprodukte s. Tabelle 4 S. 31

1,3,3,5,5-Pentamethyl-3,4,5,6-tetrahydropyridinium - perchlorat (43)

Schmp.: 184,6°-185,3° (Ethanol) (M)



IR - Spektrum (KBr): 3030, 3000, 2980, 2880, 1694, 1471, 1448, 1375, 1314, 1232, 1197, 1158, 1024, 1005, 937, 870, 622.

Massenspektrum: m/e (rel. Intens. %) 155(13), 154(M⁺ 100), 138(19), 96(24), 82(14), 55(10), 44(15), 42(22), 41(14).

¹³C-NMR - Spektrum s. S. 166

60 MHz ¹H-NMR - Spektrum (DMSO-d₆):

8,67	br.s	1H	- N ⁺ = CH - C(CH ₃) ₂ -
3,63	s	3H	= N - CH ₃
3,50	s	2H	- C(CH ₃) ₂ - CH ₂ - N ⁺ =
1,50	s	2H	- C(CH ₃) ₂ - CH ₂ - C(CH ₃) ₂ -
1,21, 0,98	2s	12H	2 x - C(CH ₃) ₂ -

C₁₀H₂₀N⁺ ClO₄⁻ (253,7)

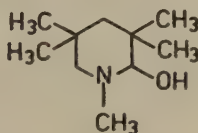
Ber. C 47,34 H 7,95 N 5,52

Gef. C 47,41 H 8,31 N 5,25

2-Hydroxy-1,3,3,5,5-pentamethylpiperidin (44)

Sdp. 2,2: 103° Zers. (K)

n_D²⁰: 1,4614



Schmp. 22°

IR - Spektrum (CCl₄): 3645, 3600, 3500 br., 2960, 2910, 2820, 2715, 1487, 1462, 1448, 1390, 1368, 1123, 1072, 1049, 965.

Massenspektrum (80°): m/e (rel. Intens. %) 171(M⁺,4)
154(60), 129(70), 98(30), 74(11).

¹³C-NMR - Spektrum s. S. 167

60 MHz ¹H-NMR - Spektrum (CDCl₃):

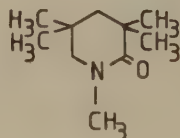
3,64	br.s	1H	- N - <u>CHOH</u> - C(CH ₃) ₂ - nach D ₂ O- Austausch s 3,64
2,58, 2,36	d + s	4H	- C(CH ₃) ₂ - <u>CH_eH_a</u> - N - <u>CH₃</u>
2,04, 1,85	d + br.s	2H	- <u>CH_eH_a</u> - N - <u>CHOH</u> - nach D ₂ O-Austausch:
2,04, 1,85	d	1H	- <u>CH_eH_a</u> - N - ; ² J = 11,5 Hz
1,30, 1,20, 1,05, } 1,00, 0,96		14H {	- C(CH ₃) ₂ - <u>CH₂</u> - C(CH ₃) ₂ - 2 x - C(<u>CH₃</u>) ₂ -

C₁₀H₂₁NO (171,3) Ber. C 70,12 H 12,36 N 8,18
Gef. C 70,55 H 12,72 N 8,17

1,3,3,5,5-Pentamethylpiperidon-2 (47)

Sdp. 2,2: 75° (K)

n_D^{19,5}: 1,4635



DC : R_f-Wert 0,31

Dragendorff schwach gelblich

GC : t_R (II) 421 sec (200°)

IR - Spektrum (CCl₄): 3690, 2965, 2935, 2920, 2875,
1645, 1493, 1392, 1305, 1203, 1090.

Massenspektrum: m/e (rel. Intens. %) 169(M⁺,2), 112
(11), 83(11), 70(78), 56(19), 55(24), 44(100), 42(32),
41(36).

¹³C-NMR - Spektrum s. S. 167

60 MHz ^1H -NMR - Spektrum (CDCl_3):

3,05	s	2H	- $\text{C}(\text{CH}_3)_2 - \text{CH}_2 - \text{N} -$
2,95	s	3H	- $\text{N} - \text{CH}_3$
1,59	s	2H	- $\text{C}(\text{CH}_3)_2 - \text{CH}_2 - \text{C}(\text{CH}_3)_2 -$
1,22, 1,02	2 x s	12H	2 x - $\text{C}(\text{CH}_3)_2 -$

$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}$ (169,3)	Ber. C 70,96	H 11,32	N 8,28
	Gef. C 69,84	H 11,34	N 8,55

Tetrachloroaurat(III) von 1,3,3,5,5-Pentamethyl -
piperidon-2 (47 x HAuCl_4)

Darstellung: 49)

Schmp.: 124,8 $^{\circ}$ -125,4 $^{\circ}$ (M)

($\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}$)₂ x HAuCl_4 (678,4)

Ber. C 35,41 H 5,80 N 4,13

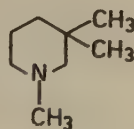
Gef. C 35,65 H 5,99 N 3,97

1,3,3-Trimethylpiperidin (4)

Darstellung: 11); Rohausbeute: 93 % d. Th.

Sdp.: 135,5 $^{\circ}$ (M); Lit. 11) Sdp.: 134 $^{\circ}$

$n_D^{20,3}$: 1,4373 ; Lit. 11) n_D^{20} : 1,4372



DC : R_f -Wert 0,47 Dragendorff dunkelrot

GC : t_R (II) 273 sec (140 $^{\circ}$)

IR - Spektrum (CCl_4): 3500 - 3300 (3380), 2920, 2890, 2830, 2750, 2715, 2690, 2635, 2550, 1439, 1379, 1365, 1357, 1299, 1288, 1271, 1250, 1205, 1195, 1173, 1125, 1109, 1065, 1049, 1024, 981, 952, 906, 874, 808.

Massenspektrum: m/e (rel. Intens. %) 127(M⁺,18), 126 (11), 71(21), 58(100), 43(65).

¹³C-NMR - Spektrum s. S. 165

270 MHz ¹H-NMR - Spektrum (CDCl₃):

2,28 - 2,23	br.s	2H	- CH ₂ -CH ₂ -N ⁺ -
2,19	s	3H	- N - CH ₃
1,99	s	2H	- N - CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -
1,63 - 1,57	p	2H	- N - CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
1,22 - 1,17	" t "	2H	- CH ₂ -CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -
0,94	s	6H	- C(CH ₃) ₂ -

C ₈ H ₁₇ N (127,2)	Ber. C 75,52	H 13,47	N 11,01
	Gef. C 75,33	H 13,72	N 11,57

1,3,3-Trimethylpiperidinium-perchlorat (4 x HClO₄)

Schmp.: 134,6⁰-135,1⁰ (Ethanol) (M)

Lit. ¹¹⁾ Schmp.: 135⁰-136⁰
192⁰-193⁰ (Pikrat)

IR - Spektrum (KBr): 3410 br., 3100 br., 2945, 2860, 2695, 2550, 2510, 2460, 2330, 1470, 1455, 1406, 1363, 1266, 1241, 1215, 970, 927, 895, 868.

80 MHz ¹H-NMR - Spektrum (DMSO-d₆):

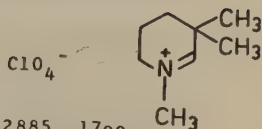
8,68	br.	1H	- NH ⁺ - austauschbar m. D ₂ O
3,35	m _c	2H	- CH ₂ -CH ₂ -NH ⁺ -
3,05, 2,73		5H	- C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -NH ⁺ -CH ₃
1,71	m _c	2H	- NH ⁺ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
1,49 - 1,20	m	2H	- CH ₂ -CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -
1,02, 0,93	2 x s	6H	- C(CH ₃) ₂ -

C ₈ H ₁₈ N ⁺ ClO ₄ ⁻ (227,7)	Ber. C 42,20	H 7,97	N 6,15
	Gef. C 42,42	H 7,88	N 5,81

Quecksilber(II)-acetat - Dehydrierung von 4
 6,12 g $\text{Hg}_2(\text{OAc})_2 \hat{=} 59,0$ % Umsetzung
 Endprodukte s. Tabelle 5 S. 35

1,3,3-Trimethyl-3,4,5,6-tetrahydropyridinium-perchlorat
 (50)

Schmp.: $162,6^{\circ}$ - $162,7^{\circ}$ (M)



IR - Spektrum (KBr): 3015, 2985, 2970, 2885, 1700,
 1483, 1463, 1381, 1340, 1235, 990, 926, 901, 810, 742,
 624.

Massenspektrum: m/e (rel. Intens. %) (350°) 149(3),
 141(5), 139(4), 127(4), 127(24), 126(100), 125(6), 112
 (7), 111(14), 110(18), 98(9), 96(12), 82(8), 58(14).

^{13}C -NMR - Spektrum s. S. 166

270 MHz ^1H -NMR - Spektrum ($\text{DMSO}-d_6$):

8,55	s	1H	= $\overset{+}{\text{N}} = \text{CH} - \text{C}(\text{CH}_3)_2^-$
3,63	t	2H	= $\overset{+}{\text{N}} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2^-$; $^3J = 5,5$ Hz
3,54	s	3H	= $\overset{+}{\text{N}} - \text{CH}_3$
1,87	p	2H	= $\overset{+}{\text{N}} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{C}(\text{CH}_3)_2^-$
1,55 - 1,51	m	2H	= $\overset{+}{\text{N}} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{C}(\text{CH}_3)_2^-$
1,21	s	6H	= $\text{C}(\text{CH}_3)_2^-$

$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}^+ \text{ClO}_4^-$ (225,7)

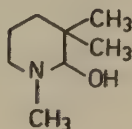
Ber. C 42,58 H 7,15 N 6,21

Gef. C 42,58 H 7,17 N 5,95

2-Hydroxy-1,3,3-trimethylpiperidin (51)

Sdp. $11,5$: 93° - 95° (K)

n_D^{20} : 1,4740



DC : R_f -Wert 0,58 Dragendorff rostbraun

IR - Spektrum (CCl_4): 3640, 3595, 3560 - 3200 (3480, 3465), 2950, 2930, 2870, 2085, 2715, 2660, 1488, 1452, 1390, 1364, 1287, 1196, 1166, 1129, 1115, 1067, 1038, 1030, 1022.

Massenspektrum (75°): m/e (rel. Intens. %) 158(44)?, 143(M^+ , 10), 128(15), 127(100), 110(22), 101(73), 88 (24), 86(90), 78(22), 73(22), 55(27), 44(41), 43(49), 42(59), 41(37).

^{13}C -NMR - Spektrum s. S. 167

80 MHz ^1H -NMR - Spektrum (CDCl_3):

3,65, 3,56	br d	1H	- $\text{N} - \text{CHOH} -$; $^3\text{J} = 7 \text{ Hz}$ nach D_2O -Austausch s 3,59
2,75 - 2,52	m	2H	- $\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N} -$
2,33	s	3H	- $\text{N} - \text{CH}_3$
1,76, 1,69	d	1H	- $\text{N} - \text{CHOH} -$; $^3\text{J} = 7 \text{ Hz}$ austauschbar mit D_2O
1,65 - 1,18	m	4H	- $\text{N} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{C}(\text{CH}_3)_2 -$
1,00, 0,95	2 x s	6H	- $\text{C}(\text{CH}_3)_2 -$

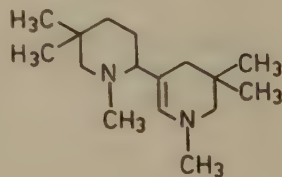
$\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}$ (143,2)	Ber. C 67,09	H 11,96	N 9,78
	Gef. C 67,47	H 12,15	N 10,20

1,1',5,5',5',5'-Hexamethyl-3-(2'-piperidyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridin (56)

Sdp._{0,15}: 87° (K) Lit. ¹¹⁾ Sdp._{0,3}: 75°

$n_{\text{D}}^{20,4}$: 1,4968 Lit. ¹¹⁾ n_{D}^{22} : 1,4938

Substanz kristallisierte bei längerem Stehen im Kühlschrank aus.



DC : R_f -Wert 0,76 (+), Dragendorff orange

IR - Spektrum (CCl_4) : 3380, 2940, 2870, 2765, 2700, 2585, 1654, 1465, 1450, 1438, 1380, 1360, 1253, 1196, 1130, 1112, 1066, 1033, 1020, 982, 963, 865.

Lit. 11) 1664

Massenspektrum: a) FD-MS: m/e 250 (M^+)

b) EI-MS (35°) : m/e (rel. Intens. %) 250 (M^+ , 57), 249 (15), 235 (13), 219 (23), 179 (15), 166 (17), 165 (30), 164 (100), 151 (85), 138 (30), 136 (15), 126 (36), 116 (15), 108 (15), 94 (17), 68 (15), 42 (23).

UV - Spektrum (Methanol) : λ_{max} 247 nm ($\log \epsilon$ 3,81)

^{13}C -NMR - Spektrum s. S. 168

270 MHz ^1H -NMR - Spektrum (CDCl_3) :

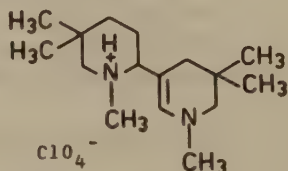
5,70	t	1H	$\text{H} - \text{N} - \text{CH} - \text{C} - \text{CH}_2 - \text{C}(\text{CH}_3)_2$ $^4J = 2 \text{ Hz}$
2,55	s	3H	$\text{CH} - \text{N} - \text{CH}_3$
2,46 - 2,41	dvd	1H	$\text{C} - \text{CH} - \text{N} - \text{CH}_2 - \text{C}(\text{CH}_3)_2$ $^2J = 11 \text{ Hz}; ^4J = 2 \text{ Hz}$
2,40 - 2,32	m	2H	$\text{CH} - \text{N} - \text{CH}_2 - \text{C}(\text{CH}_3)_2$
2,03	s	3H	$\text{CH} - \text{N} - \text{CH}_3$
1,93 - 1,87	dvd	1H	$\text{C} - \text{CH} - \text{N}$ $^3J = 12 \text{ Hz}$ (trans-diaxial) $^3J = 3 \text{ Hz}$ (äq. / ax.)
1,83 - 1,72	dvt	1H	$\text{N} - \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{C}(\text{CH}_3)_2$ $^2J = 13 \text{ Hz}; ^3J = 4 \text{ Hz}$
1,73	br. s	2H	$\text{N} - \text{CH} = \text{C} - \text{CH}_2 - \text{C}(\text{CH}_3)_2$
1,68, 1,63	d	1H	$\text{CH} - \text{N} - \text{CH}_2 - \text{C}(\text{CH}_3)_2$ $^2J = 11 \text{ Hz}$
1,39 - 1,32	m	1H	$\text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{C}(\text{CH}_3)_2$
1,28 - 1,08	m	2H	$\text{N} - \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{C}(\text{CH}_3)_2$
1,03, 0,97 0,94, 0,83	} je s 12H	2 x	$\text{C} - \text{CH}_3$

$C_{16}H_{30}N_2$ (250,4) Ber. C 76,74 H 12,08 N 11,19
 Gef. C 76,60 H 12,29 N 10,95

Salze von 56:

1,1',5,5,5',5'-Hexamethyl-2-[3'-(1',4',5',6'-tetra -
 hydropyridyl)]-piperidinium-perchlorat (58)

Darstellung: Die Darstellung von 58
 erfolgte analog der von 15.



Schmp. 155,4°-155,5° Zers. (M)

IR - Spektrum (KBr): 3140, 2960, 2875, 1659, 1470,
 1446, 1407, 1372, 1367, 1290, 1272, 1158, 1146.

Massenspektrum (200°): m/e (rel. Intens. %) 252(7),
 251(34), 250(7), 235(8), 219(16), 204(6), 179(5), 166(8),
 165(12), 164(43), 151(40), 138(9), 126(12), 125(67), 124
 (8), 111(9), 110(100), 109(7), 108(28), 97(10), 96(59),
 95(13), 94(26), 82(29), 70(19), 69(13), 68(51), 67(9).

UV - Spektrum (Methanol): λ_{max} 252 nm (log ϵ 3,95)

80 MHz 1H -NMR - Spektrum (DMSO- d_6):

8,10	br.	1H	- $\overset{+}{NH}$ -; austauschbar mit D_2O
6,09	br.s	1H	- $\overset{+}{C} = \underset{ }{CH} - N^+$
3,37 - 3,26	}	5H	{ $= \overset{+}{C} - \underset{ }{CH} - NH - CH_2 - C(CH_3)_2 -$ $= CH - N - \underset{ }{CH_2} - C(CH_3)_2 -$
3,07, 2,85			
2,68	s	3H	= $\underset{ }{CH} - N - \underset{ }{CH_3}$
2,59, 2,52	d	3H	- $NH - \underset{ }{CH_3}$; $^3J = 5$ Hz nach D_2O -Austausch s 2,55
1,72	br.s	2H	= $\overset{+}{C} - CH_2 - C(CH_3)_2 -$
1,51	m _c	4H	$\overset{+}{C}(CH_3)_2 - CH_2 - CH_2 - CH - \overset{+}{NH} -$
1,04, 0,93		12H	2 x - $C(CH_3)_2 -$

^{13}C -NMR - Spektrum s. S. 169

$\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{N}_2^+ \text{ClO}_4^-$ (350,9)

Ber. C 54,77 H 8,91 N 7,94

Gef. C 54,85 H 9,09 N 8,03

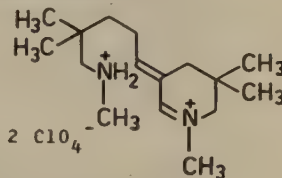
1,5,5-Trimethyl-3-(4,4-dimethyl-5-methylammonio-
pentylden)-3,4,5,6-tetrahydropyridinium-diperchlorat
(59)

Schmp.: 181,4⁰-181,8⁰ Zers. (M)

Die Substanz enthält trotz mehr -
fachen Umkristallisierens aus

Ethanol stets einen geringen (< 10 %) Anteil des ringgeschlossenen Diperchlorates, sodaß der

Schmp. sich von Charge zu Charge ändern kann, obwohl
analysenreines Perchlorat vorliegt.



IR - Spektrum (KBr): 3210 br., 3050, 2970, 2885,
2730 br., 1668, 1619, 1471, 1425, 1404, 1396, 1374,
1365, 1299, 1247, 979, 948, 930, 790 br., 625.

Massenspektrum (350⁰): m/e (rel. Intens. %) 261(8),
252(1), 246(8), 245(5), 221(5), 181(5), 179(5), 153(5),
141(5), 138(8), 126(22), 125(100), 124(22), 111(11),
110(78), 108(28), 97(11), 96(50), 95(11), 94(14), 82(28),
70(17), 69(11), 68(39), 67(8).

UV - Spektrum (Methanol): λ_{max} 256 nm (log ϵ 4,05)
frisch bereitete Lösung von 56 in 7×10^{-3} proz. metha-
nolischer Perchlorsäure = 59: λ_{max} 261 nm (log ϵ 4,27)

^{13}C -NMR - Spektrum s. S. 169

270 MHz ^1H -NMR - Spektrum (DMSO- d_6):

8,70	s	1H	- N $\begin{smallmatrix} + \\ \end{smallmatrix}$ CH - C =
8,05	br.s	2H	- NH ₂ -
6,90	t	1H	- N = CH - C = CH - CH ₂ - $^3J = 6,5 \text{ Hz}$
3,51 - 3,45	m	2H	= N $\begin{smallmatrix} + \\ \end{smallmatrix}$ CH ₂ - C(CH ₃) ₂ -
3,58	s	3H	= N $\begin{smallmatrix} + \\ \end{smallmatrix}$ CH ₃
2,85 - 2,82	m	2H	- NH ₂ - CH ₂ - C(CH ₃) ₂ -
2,61 - 2,57	m	3H	- CH ₂ - NH ₂ - CH ₃
2,38 - 2,30	" q "	2H	= CH - CH ₂ - CH ₂ -
1,75, 1,71	m	2H	C(CH ₃) ₂ - CH ₂ - C =
1,50 - 1,37	m	2H	- CH ₂ - CH ₂ - C(CH ₃) ₂ -
0,97, 0,94	je s	12H	2 x - C(CH ₃) ₂ -

$\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{N}_2 \text{ } ^+\text{ } 2 \text{ ClO}_4^- \text{ (451,3)}$

Ber. C 42,58 H 7,15 N 6,21

Gef. C 42,55 H 7,13 N 6,16

Quecksilber(II)-acetat - Dehydrierung von 56

Eingesetzt: 0,915 g (3,65 mMol)

0,19 g $\text{Hg}_2(\text{OAc})_2 \hat{=} 4,9 \%$ Umsetzung, ber. für vier
Oxidationsäquivalente

Basenphase: 56 (DC, MS) 820 mg

Neutralphase: 5 mg; GC (II) (200°) 79,2 % 53

20,8 % 57

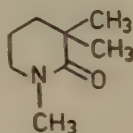
(53 wurde vermutlich bei der Darstellung von 56 durch
unvollständige Ausschüttelung eingeschleppt.)

1,3,3-Trimethylpiperidon-2 (53)

Sdp. 2,6: 77,7°-77,9° (Drehbandkolonne)

Lit. 11) Sdp. 18: 106°-107°

$n_D^{20,4}$: 1,4715; Lit. 11) n_D^{21} : 1,4712



Tetrahydroanabasinderivat 56: 80 MHz ¹H-NMR - spektroskopische Protonierungsversuche in unter -
 'schieflieh polaren Lösungsmitteln bei Raumtemperatur; chemische Verschiebung charakt. Signale

Lösungs- mittel	Molverhältnis CF ₃ COOD : <u>56</u>	<u>56</u> -C≡CH-N-	<u>58</u> + -C=CH-ND-	<u>59</u> -CH ₂ -CH ₂ -C=CH-N- -A, -B, -	<u>59</u> + -CH-CH=N-	Sonstige	Bemerkung
CD ₃ OD	-	5,69	-	-	-	-	
	0,8	-	6,13	-	-	-	
	1,6	-	6,14	6,95	8,66	8,57	
	2,4	-	-	6,98	8,66	8,57	
	2,4; 40 sec 100°	-	-	7,00	8,66	8,57	
	2,4; 48 h	-	-	6,99	8,67	8,58	Dimeres Iminiumsals : <u>59</u> = 2 : 3
DMSO-d ₆	-	5,70	-	-	-	-	
vergl.	1,2	-	6,10	6,9 br.	8,79	-	8,6 br.
<u>58</u> und <u>59</u>	2,4	-	6,10	6,85 br.	8,75	-	-
	3,6	-	6,09	6,93 br.	8,75	-	-
	3,6; 40 sec 100°	-	6,10	6,94 br.	8,76	-	<u>58</u> : <u>59</u> =
	3,6; 48 h	-	6,10	6,94 br.	8,76	-	2 : 5
CDCl ₃	-	5,69	-	-	-	-	
vergl.	1,2	-	5,97	-	-	-	7,7 - 8,4 br.
<u>56</u>	2,4	-	-	-	-	8,87	9,27 br.
	3,6	-	-	-	-	8,85	9,45 br.
	3,6; 40 sec 100°	-	-	-	-	8,76	?
	3,6; 48 h	-	-	-	-	8,80	8,09, 9,85 br.
C ₆ D ₆	-	5,68	-	-	-	-	
	0,6	-	5,62	-	-	-	
	1,2	-	5,69	-	-	-	
	1,8	-	5,77	-	-	-	

GC : t_R (II) 440 sec (200°)

IR - Spektrum (CCl_4) : 2930, 2845, 2770, 1629, 1484, 1449, 1391, 1377, 1341, 1325, 1283, 1268, 1208, 1178, 1091, 1054, 1044, 1004, 992.

Massenspektrum: m/e (rel. Intens %) 141(M^+ , 39), 126 (91), 98(40), 72(60), 56(100), 55(37), 44(86), 42(65), 41(94), 39(65).

^{13}C -NMR - Spektrum s. S. 167

80 MHz ^1H -NMR - Spektrum (CDCl_3):

3,28	" t "	2H	- $\overset{ }{\text{N}}$ - CH_2 - CH_2 -; $^3J = 6 \text{ Hz}$
2,90	s	3H	- N - CH_3
1,71	m_c	4H	- $\overset{ }{\text{N}}$ - CH_2 - CH_2 - CH_2 - $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ -
1,20	s	6H	- $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ -

$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}$ (141,2)	Ber. C 68,04	H 10,71	N 9,92
hygroskopisch	Gef. C 67,57	H 10,70	N 10,38

Tetrachloroaurat(III) von 1,3,3-Trimethylpiperidon-2

(53 x HAuCl_4)

Darstellung: 49)

Schmp.: 105,1°-105,9° (M)

($\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}$)₂ x HAuCl_4 (622,2)

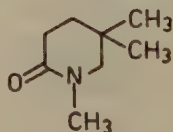
Ber. C 30,88 H 5,02 N 4,50

Gef. C 31,01 H 4,99 N 4,23

1,5,5-Trimethylpiperidon-2 (57)

Sdp._{2,2}: 86,6°-86,8° (Drehbandkolonne)

$n_D^{20,4}$: 1,4703



GC : t_R (II) 549 sec (200°)

IR - Spektrum (CCl_4): 2950, 2920, 2880, 2780, 1639
1489, 1457, 1417, 1362, 1350, 1310, 1247, 1034, 860.

Massenspektrum: m/e (rel. Intens. %) 141(M^+ , 34), 126
(17), 98(10), 85(15), 72(17), 70(19), 57(58), 56(48),
55(20), 44(100), 43(24), 42(41), 41(34), 39(17).

^{13}C -NMR - Spektrum s. S. 167

80 MHz 1H -NMR - Spektrum ($CDCl_3$):

2,97	s	2H	- $\overset{ }{N}$ - $\overset{ }{CH_2}$ - $C(CH_3)_2$ -
2,90	s	3H	- $\overset{ }{N}$ - $\overset{ }{CH_3}$
2,37	t	2H	- $\overset{ }{N}$ - $\overset{ }{CO}$ - $\overset{ }{CH_2}$ - CH_2 - $C(CH_3)_2$; $^3J = 7Hz$
1,58	t	2H	- $\overset{ }{CO}$ - $\overset{ }{CH_2}$ - $\overset{ }{CH_2}$ - $C(CH_3)_2$; $^3J = 7Hz$
1,03	s	6H	- $C(CH_3)_2$ -

$C_8H_{15}NO$ (141,2)	Ber. C 68,04	H 10,71	N 9,92
hygroskopisch	Gef. C 67,70	H 10,95	N 9,96

Tetrachloroaurat(III) von 1,5,5-Trimethylpiperidon-2
($57 \times HAuCl_4$)

Darstellung: 49)

Schmp.: 84,1° - 85,2° (M)

($C_8H_{15}NO$)₂ $\times HAuCl_4$ (622,2)

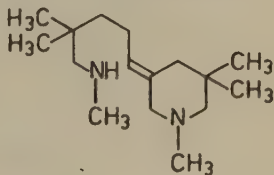
Ber. C 30,88 H 5,02 N 4,50

Gef. C 31,00 H 5,02 N 4,54

1,5,5-Trimethyl-3-(5-methylamino-4,4-dimethylpentyliden) -
-piperidin (60)

Darstellung: Die Darstellung von 60
erfolgte analog der von 16.

Ausbeute: 85 % d. Th.



Sdp. _{0,03}: 69°-71° (K)

n_D²⁰: 1,4766

DC : R_f-Wert 0,50 Dragendorff stark orangerot

GC : t_R (I) 47 sec (230°)

IR - Spektrum (CCl₄): 2955, 2875, 2840, 2780, 2765, 2720, 2675, 1470, 1460, 1445, 1387, 1369, 1363, 1344, 1310, 1239, 1182, 1150, 1125, 1116, 1043, 890, 833.

Massenspektrum (GC-MS, 230°): 252(M⁺, 2), 164(9), 151(9), 139(11), 138(70), 126(8), 108(8), 96(11), 94(11), 85(11), 79(9), 70(8), 58(9), 55(11), 44(100), 43(9), 42(30), 41(18).

¹³C-NMR - Spektrum s. S. 170

60 MHz ¹H-NMR - Spektrum (CDCl₃):

5,33	t	1H	- CH ₂ - $\underset{ }{\text{CH}} = \underset{ }{\text{C}} - \text{CH}_2 - \underset{ }{\text{N}} -$ ³ J = 7 Hz
2,70	s	2H	- CH = $\underset{ }{\text{C}} - \text{CH}_2 - \underset{ }{\text{N}} -$
2,43	s	3H	- $\underset{ }{\text{C}} = \underset{ }{\text{CH}} - \underset{ }{\text{N}} - \underset{ }{\text{CH}_3}$
2,32	s	2H	- $\underset{ }{\text{CH}_2} - \underset{ }{\text{N}} - \underset{ }{\text{CH}_2} - \text{C}(\text{CH}_3)_2 -$
2,19	s	3H	- CH ₂ - NH - $\underset{ }{\text{CH}_3}$
2,10	s	2H	- NH - $\underset{ }{\text{CH}_2} - \text{C}(\text{CH}_3)_2 -$
1,87	m _c	4H	- CH ₂ - $\underset{ }{\text{CH}_2} - \text{CH} = \underset{ }{\text{C}} - \underset{ }{\text{CH}_2} - \text{C}(\text{CH}_3)_2 -$
1,44 - 1,15	m	2H	- C(CH ₃) ₂ - $\underset{ }{\text{CH}_2} - \underset{ }{\text{CH}_2} - \text{CH} =$
1,08	br.s	1H	- CH ₂ - $\underset{ }{\text{NH}} - \underset{ }{\text{CH}_3}$ austauschbar mit D ₂ O
0,92, 0,88	je s	12H	2 x - C(CH ₃) ₂ -

C₁₆H₃₂N₂ (252,4) Ber. C 76,13 H 12,78 N 11,10
Gef. C 75,70 H 12,36 N 11,53

1,5,5-Trimethyl-3-(5-methylammonio-4,4-dimethyl-pentyliden)-piperidinium-diperchlorat (60 x 2HClO₄)

Schmp. 228,8° Zers. (H)

Massenspektrum (320°) m/e (rel. Intens. %) 252(1), 206(3), 192(3), 166(10), 164(18), 152(13), 151(9), 139(10), 138(100), 126(15), 124(19), 112(13), 110(29), 108(21), 100(13), 70(20), 68(48), 67(26), 55(23), 44(36), 41(49).

IR - Spektrum (KBr): 3600 - 3350 (3450) br., 2960, 2730, 2600, 2520, 2420, 1585 br. schwach, 1465, 1420, 1403, 1370.

C₁₆H₃₄N₂²⁺ 2ClO₄⁻ (453,6)

Ber. C 42,39 H 7,56 N 6,18

Gef. C 42,27 H 7,86 N 5,96

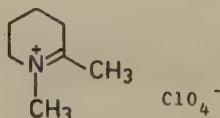
Quecksilber(II)-acetat - Dehydrierung von 5
3,01 g Hg₂(OAc)₂ $\hat{=}$ 29,0 % Umsetzung
Endprodukte s. Tabelle 6 S. 40

1,2-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydropyridinium-perchlorat
(61)

Schmp. 223,2°-224,2° (M)

Schmp.:Lit. 11) 228°-229°

42) 228,5°



DC : R_f-Wert 0,35 Dragendorff orange
(als Enamin 62)

IR - Spektrum (KBr): 2970, 2890, 1689, 1469, 1446, 1371, 1365.

Lit.⁵¹⁾ 1699

51) N. J. Leonard und V. W. Gash, J. Am. Chem. Soc.

76, 2781 (1954)

Massenspektrum: m/e (rel. Intens. %) 112(M⁺,27), 111(71), 110 (100), 108(17), 96(50), 95(14), 94(15), 84(6), 83(18), 82(17), 68(28), 67(23), 56(24), 55 (19), 54(18), 42(17), 41(19), 40(10), 39(24).

¹³C-NMR - Spektrum s. S. 166

60 MHz ¹H-NMR - Spektrum (DMSO-d₆):

3,72	m	2H	= N ⁺ - CH ₂ - CH ₂ -
3,47	s	3H	= N ⁺ - CH ₃
2,83	m	2H	= C ⁺ - CH ₂ - CH ₂ -
2,38	s	3H	= N ⁺ - C - CH ₃
1,75	m	4H	= N ⁺ - CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ -

vergl. Lit. 52)

C₇H₁₄N⁺ ClO₄⁻ (211,6)

Ber. C 39,73 H 6,67 N 6,62

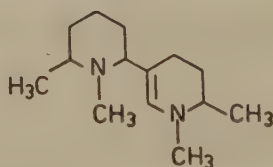
Gef. C 39,88 H 6,81 N 6,45

1,1',6,6'-Tetramethyl-3-(2'-piperidyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridin (66)

Sdp._{0,3}: 98° (K)

DC : R_f-Wert 0,65 (+)

Dragendorff orange



IR - Spektrum (CC1₄): 2970, 2935, 2860, 2770, 2580, 1745 schwach, 1665, 1448, 1369, 1302, 1289, 1240, 1207, 1195, 1185, 1148, 1140, 1124, 1110, 1088, 1027, 988, 873.

52) O. Cervinka, A. R. Katritzky und F. J. Swinebourne, Collect. Czech. Chem. Commun. 30, 1736 (1965)

Massenspektrum: m/e (rel. Intens. %) 222(M⁺,28), 207(15), 176(9), 164(9), 151(43), 150(39), 137(39), 136(18), 124(78), 122(37), 112(22), 111(35), 110(18), 108(22), 96(61), 94(26), 81(18), 68(22), 58(33), 56(30), 55(22), 42(100), 41(35), 39(18).

80 MHz ¹H-NMR - Spektrum (CDCl₃):

(Diastereomerengemisch)

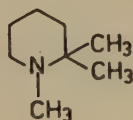
5,67	br.s	- $\overset{ }{\text{C}} = \text{CH} - \overset{ }{\text{N}} -$
3,09 - 2,60	m	{ $= \text{CH} - \overset{ }{\text{N}} - \overset{ }{\text{CH}} - \text{CH}_3;$ $- \text{CH}_2 - \overset{ }{\text{CH}} - \overset{ }{\text{N}} - \overset{ }{\text{CH}} - \overset{ }{\text{C}} =$
2,56, 2,53	je s	= $\text{CH} - \overset{ }{\text{N}} - \overset{ }{\text{CH}}_3$
2,11, 2,07	je s	- $\text{N} - \overset{ }{\text{CH}}_3$
2,25 - 1,20	m	5 x - $\text{CH}_2 -$
1,13, 1,08	} je d	2 x - $\overset{ }{\text{CH}} - \overset{ }{\text{CH}}_3; \quad {}^3J = 6 \text{ Hz}$
1,05, 1,00		

C ₁₄ H ₂₆ N ₂	(222,4)	Ber. C 75,62	H 11,79	N 12,60
		Gef. C 75,33	H 11,94	N 12,41

1,2,2-Trimethylpiperidin (6)

Darstellung: 11,32 g (0,1 Mol)

1-Methyl-piperidon-2 (13) wurden nach ⁴²⁾ umgesetzt. Ausbeute nach der Destillation: 3,7 g 6, $\hat{=}$ 30 % d. Th.



Destillierte man das Benzol-Ether - Gemisch nur bis zu einer Übergangstemperatur von 60° ab und arbeitete wie vorgeschrieben weiter, so trat als einziges basisches Reaktionsprodukt das Enamin 62 auf, das mit Perchlorsäure ein Iminiumsalz ergab.

IR - Spektrum (KBr) und Elementaranalyse stimmten mit den gefundenen Daten von 61 überein.

Sdp.: 150,2° (M)

n_D^{20} : 1,4495

DC : R_f -Wert 0,30 Dragendorff dunkelrot

IR - Spektrum (CCl_4): 2975, 2940, 2870, 2850, 2790, 2720, 2700, 1470, 1450, 1378, 1371, 1361, 1282, 1263, 1242, 1206, 1188, 1148, 1130, 1110, 1074, 1035, 978, 961, 675.

Massenspektrum: m/e (rel. Intens. %) 128(1), 127(M⁺, 6), 113(8), 112(100), 110(4), 99(3), 85(6), 84(24), 72(15), 71(11), 56(62), 55(13), 44(28), 43(7), 42(30), 41(23), 40(13), 39(12).

^{13}C -NMR - Spektrum s. S. 165

60 MHz 1H -NMR - Spektrum ($CDCl_3$):

2,46	m_C	2H	- $\overset{ }{N} - \underline{CH_2} - CH_2 -$
2,20	s	3H	- N - $\underline{CH_3}$
1,47	m_C	6H	- $(\underline{CH_2})_3 -$
1,00	s	6H	- $C(\underline{CH_3})_2 -$

$C_8H_{17}N$ (127,2)	Ber. C 75,52	H 13,47	N 11,01
	Gef. C 75,10	H 13,82	N 11,36

1,2,2-Trimethylpiperidinium-perchlorat ($6 \times HClO_4$)

Schmp.: 217° (L) (Ether); Lit. ¹¹⁾ 275° Zers. (Pikrat)
Lit. ⁴²⁾ 270° Zers. (Pikrat)

IR - Spektrum (KBr): 3600 - 3300 (3420) br., 3030, 2990, 2950, 2920, 2870, 2730, 2695, 2660, 2610, 2535, 2485, 1470, 1428, 1392, 1380, 1237, 1191, 1042, 968, 638, 630, 628.

Massenspektrum (210°): m/e (rel. Intens. %) 128(20), 127(8), 113(11), 112(100), 84(21), 71(9), 70(9), 56(27), 44(13), 42(14), 41(11).

13C-NMR - Spektrum s. S. 166

80 MHz 1H-NMR - Spektrum (DMSO-d₆):

9,10 - 8,75	br. 1H	- NH ⁺ - ; austauschbar m. D ₂ O
3,14	br.m 2H	- NH - CH ₂ - CH ₂ -
2,67, 2,63	br.d 3H	- NH - CH ₃ ; ³ J = 3 Hz
		nach D ₂ O-Austausch s 2,65
1,60	m _c 6H	- (CH ₂) ₃ -
1,24, 1,31	je s 6H	- C(CH ₃) ₂ -
		nach D ₂ O-Austausch br.s 1,28

C₈H₁₈N⁺ ClO₄⁻ (227,7)

Ber. C 42,20 H 7,97 N 6,15

Gef. C 42,13 H 8,12 N 5,88

Quecksilber(II)-acetat - Dehydrierung von 6

2,42 g Hg₂(OAc)₂ $\hat{=}$ 23,3 % Umsetzung

Endprodukte s. Tabelle 6 S. 40

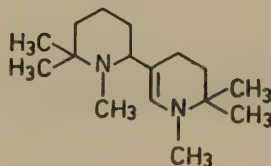
1,1',6,6,6',6'-Hexamethyl-3-(2'-piperidyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridin (67)

Sdp._{0,35}: 106° - 112°

Sdp._{0,08}: 91°

Schmp.: 35° - 36° (L)

Schmp.: 38,5° - 39,3° (M)



DC : R_f-Wert 0,52 (+), Dragendorff orange

IR - Spektrum (CCl₄): 2970, 2935, 2870, 2850, 2785, 1663, 1465, 1458, 1447, 1376, 1359, 1341, 1320, 1310, 1292, 1253, 1240, 1226, 1208, 1167, 1141, 1114, 1028, 957.

Massenspektrum: m/e (rel. Intens. %) 251(12), 250(H⁺, 73), 220(18), 219(100), 204(58), 166(10), 165(29), 164(60), 151(33), 138(14), 136(17), 126(11), 125(18), 110(43), 108(10), 72(36), 69(10), 56(13), 42(16), 41(11).

UV - Spektrum (Methanol): $\lambda_{\max}$ 244 nm (log ϵ 3,99)

¹³C-NMR - Spektrum s. S. 168

270 MHz ¹H-NMR - Spektrum (CDCl₃):

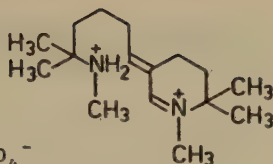
5,64	br.s	1H	- $\overset{\cdot}{\text{C}} = \overset{\cdot}{\text{CH}} - \overset{\cdot}{\text{N}} -$
2,60, 2,57	dvd	1H	= $\text{C} - \overset{\cdot}{\text{CH}} - \overset{\cdot}{\text{N}} -$ $^3J' = 11 \text{ Hz (trans-diaxial)}$ $^3J = 3 \text{ Hz (ax./ äq.)}$
2,52	s	3H	= $\text{CH} - \overset{\cdot}{\text{N}} - \text{CH}_3$
2,02	s	3H	- $\text{N} - \text{CH}_3$
2,10 - 1,90	m	2H	- $\overset{\cdot}{\text{CH}}_2 - \overset{\cdot}{\text{CH}}_2 - \overset{\cdot}{\text{C}} =$
1,65 - 1,53	m	2H	- $\text{C}(\text{CH}_3)_2 - \overset{\cdot}{\text{CH}}_2 - \text{CH}_2 - \overset{\cdot}{\text{C}} =$
1,52 - 1,30	m	6H	- $\text{C}(\text{CH}_3)_2 - \overset{\cdot}{\text{CH}}_2 - \overset{\cdot}{\text{CH}}_2 - \overset{\cdot}{\text{CH}}_2 - \overset{\cdot}{\text{CH}} -$
1,12, 1,10 1,03, 0,92	} je s	12H	2 x - $\overset{\cdot}{\text{N}} - \text{C}(\text{CH}_3)_2 -$

$\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{N}_2$ (250,4) Ber. C 76,74 H 12,08 N 11,19
 Gef. C 76,41 H 11,96 N 11,60

1,5,5-Trimethyl-3-(4,4-dimethyl-5-methylammonio-pentyliden)-3,4,5,6-tetrahydropyridinium-diperchlorat
 (71)

Darstellung: 250 mg 67 (1 mMol) wurden in 25 ml trockenem Ether gelöst und nach Adsorptivfiltration über 5 g neutrales Al₂O₃ direkt in einen Überschuß perchlorsäuregesättigten Ether laufen gelassen. Die feinkristalline Fällung ist nach dem Trocknen analysenrein. Ausbeute: 340 mg 71 $\hat{=}$ 75 % d. Th.

Schmp.: 148° - 151° (L)



IR - Spektrum (KBr): 3110 br. 2980, 2955, 2880,
(2760, 2730, 2690, 2435), 1678, 1674, 1631, 1465,
1395, 1375, 1230, 1218.

Massenspektrum (350°): m/e (rel. Intens. %) 220(1),
204(1), 153(4), 152(3), 138(7), 127(3), 126(16), 125(37),
111(9), 110(100), 108(17), 95(11), 94(10), 56(13).

UV - Spektrum (Methanol): λ_{max} 256 nm (log ε 4,10)
frisch bereitete Lösung von 67 in 7 x 10⁻³proz. metha-
nolischer Perchlorsäure = 71: λ_{max} 261 nm (log ε 4,36)

¹³C-NMR - Spektrum s. S. 169

270 MHz ¹H-NMR - Spektrum (DMSO-d₆):

8,59	s	1H	- CH = $\overset{ }{\underset{ }{\text{C}}} - \overset{+}{\underset{ }{\text{CH}}} = \overset{+}{\underset{ }{\text{N}}} -$
8,29	br.s	2H	- C(CH ₃) ₂ - NH ₂ - $\overset{ }{\underset{ }{\text{CH}_3}}$
6,90	t	1H	- CH ₂ - $\overset{ }{\underset{ }{\text{CH}}} = \overset{ }{\underset{ }{\text{C}}} - \overset{ }{\underset{ }{\text{CH}}} = \overset{+}{\underset{ }{\text{N}}} -$ ³ J = 7,5 Hz
3,55	s	3H	- CH = N - $\overset{ }{\underset{ }{\text{CH}_3}}$
2,53 - 2,35	m	7H	{ - C(CH ₃) ₂ - NH ₂ - $\overset{ }{\underset{ }{\text{CH}_3}}$ - CH ₂ - CH ₂ - CH = C - CH ₂ - $\overset{ }{\underset{ }{\text{CH}_2}} - \overset{ }{\underset{ }{\text{C}}}(\text{CH}_3)_2$
1,88	t	2H	= C - CH ₂ - $\overset{ }{\underset{ }{\text{CH}_2}} - \overset{ }{\underset{ }{\text{C}}}(\text{CH}_3)_2 - \overset{ }{\underset{ }{\text{N}}} =$ ³ J ₊ = 7 Hz
1,65 - 1,45	m	4H	- NH ₂ - (CH ₃) ₂ - CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ - CH =
1,41, 1,21	je s	12H	2 x - C($\overset{ }{\underset{ }{\text{CH}_3}})_2 -$

C₁₆H₃₂N₂²⁺ 2 ClO₄⁻ (451,3)

Ber. C 42,58 H 7,17 N 6,21

Gef. C 42,45 H 7,03 N 6,05

1,6,6-Trimethyl-3-(5,5-dimethyl-5-methylamino-pentyliden)-piperidin (72)

Darstellung: Die Darstellung von 72 erfolgte nach der Vorschrift zur Synthese von 16. 625 mg 67 (2,5 mmol) ergaben 565 mg dc-einheitliche Base 72 $\hat{=}$ 90 % d. Th.

Sdp._{0,03}: 91°-93° (K)

n_D²⁰: 1,4845

DC: R_F-Wert 0,07

Dragendorff stark orangerot

GC: t_R (I) 58 sec (230°)

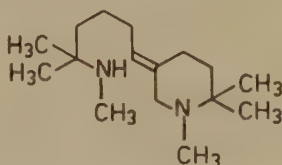
IR - Spektrum (CCl₄): 2970, 2945, 2850, 2780, 2690, 1468, 1450, 1436, 1380, 1361, 1271, 1260, 1220, 1164, 1145, 1124, 1098, 995, 690.

Massenspektrum (GC-MS): m/e (rel. Intens. %) 253(3), 252(10), 237(10), 206(35), 204(12), 165(42), 151(10), 150(26), 139(12), 138(96), 136(22), 134(10), 122(19), 110(24), 108(26), 107(14), 96(17), 95(10), 94(12), 91(10), 84(13), 79(10), 72(100), 71(17), 69(10), 56(40), 55(13), 44(10), 42(26), 41(24), 39(10).

¹³C-NMR - Spektrum s. S. 170

60 MHz ¹H-NMR - Spektrum (CDCl₃):

5,24	t	1H	- CH ₂ - CH = C - CH ₂ - N - ; ³ J = 7 Hz
2,96	br.s	2H	- CH = C - CH ₂ - N -
2,28	s	3H	- CH ₂ - N - CH ₃
2,22	s	3H	- C(CH ₃) ₂ - NH - CH ₃
2,35 - 1,80	m	4H	- CH ₂ - CH ₂ - CH = C - CH ₂ - CH ₂ -
1,57	br.s	1H	- C(CH ₃) ₂ - NH - CH ₃
austauschbar mit D ₂ O			
1,65 - 1,20	m	6H	{ = C - CH ₂ - CH ₂ - C(CH ₃) ₂ - N -
			- NH - C(CH ₃) ₂ - CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ - CH =
1,06, 1,01 je s		12H	2 x - C(CH ₃) ₂ -

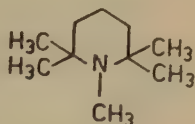


$C_{16}H_{32}N_2$ (252,4) Ber. C 75,52 H 13,47 N 11,01
Gef. C 75,01 H 13,60 N 11,41

1,2,2,6,6-Pentamethylpiperidin (7)

Sdp.: 186,0° (M); Lit. ²¹⁾ 182°

$n_D^{19,5}$: 1,4596 ; Lit. ²¹⁾ n_D^{20} : 1,4583-1,4599



DC : R_f -Wert 0,51. Dragendorff dunkelrot

GC : t_R (II) 419 sec (140°)

IR - Spektrum (CCl_4): 2980, 2940, 2875, 2855, 2815, 2795, 2685, 1476, 1463, 1452, 1379, 1354, 1269, 1180, 1124, 1030, 957.

Massenspektrum (GC-MS): m/e (rel. Intens. %) 155(M^+ ,9), 141(12), 140(100), 84(56), 72(37), 69(25), 56(31), 41(31).
 m^+ 50,40 für m/e 140 → m/e 84

^{13}C -NMR - Spektrum s. S. 165

60 MHz 1H -NMR - Spektrum ($CDCl_3$):

2,25 s 3H - $\overset{|}{N} - \underline{CH_3}$
1,39 s 6H - $(\underline{CH_2})_3^-$
1,07 s 12H 2 x - $C(\underline{CH_3})_2^-$

$C_{10}H_{21}N$ (155,3) Ber. C 77,35 H 13,63 N 9,02
Gef. C 77,48 H 14,05 N 9,40

1,2,2,6,6-Pentamethylpiperidinium-perchlorat (7 x $HClO_4$)

Schmp.: 284,8°-285,5° Zers. (M) (Ethanol)
Lit. ²¹⁾ 162°-163° (4-Toluolsulfonat)

IR - Spektrum (KBr): 3120, 2990, 2950, 2735, 2520, 1468, 1398, 1256, 1230, 1215, 932, 880, 832, 740.

Massenspektrum: m/e (rel. Intens. %) 155(36), 154(9), 140(100), 84(32), 72(23), 69(20), 56(16), 41(18).

^{13}C -NMR - Spektrum s. S. 166

60 MHz ^1H -NMR - Spektrum (DMSO- d_6):

8,20	br.	1H	- NH^+ - ; austauschbar mit D_2O
2,76, 2,66	d	3H	- $\text{NH} - \text{CH}_3$
			nach D_2O -Austausch s 2,70
1,74	br.s	6H	- $(\text{CH}_2)_3$ -
1,37, 1,32	je s	12H	2 x - $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ -

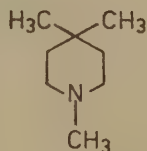
$\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{N}^+ \text{ClO}_4^-$ (255,7)

Ber. C 46,97 H 8,67 N 5,48

Gef. C 47,00 H 8,69 N 5,45

1,4,4-Trimethylpiperidin (8)

Darstellung: Die Darstellung von 8 erfolgte nach der Vorschrift von ¹¹⁾. 24 g (0,15 Mol) β, β -Dimethylglutarsäureanhydrid ergaben nach Umsetzung 16,75 g 8 $\hat{=}$ 88 % d. Th. Rohausbeute.



Sdp.: 140,9° (M) Lit. ¹¹⁾ 141°-142°

n_{D}^{20} : 1,4362 Lit. ¹¹⁾ n_{D}^{22} : 1,4354

DC : R_f -Wert 0,46 Dragendorff orangerot

GC : t_{R} (II) 261 sec (140°)

IR - Spektrum (CCl_4): 2950, 2935, 2870, 2845, 2790, 2765, 2740, 1471, 1460, 1450, 1385, 1380, 1366, 1287, 1254, 1184, 1135, 1114, 1076, 990.

Massenspektrum (GC-MS): m/e (rel. Intens. %) 128(3), 127(M^+ , 38), 126(100), 125(11), 112(13), 110(34), 108(9), 94(9), 82(9), 71(19), 70(75), 56(12), 55(15), 53(8), 44(33), 43(61), 42(82), 41(42), 40(8), 39(25).

^{13}C -NMR - Spektrum s. S. 165

60 MHz ^1H -NMR - Spektrum (CDCl_3):

2,37	t	4H	2 x - $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ - CH_2 - CH_2 - $\overset{ }{\text{N}}$ - $^3\text{J} = \text{ca. } 6 \text{ Hz}$
2,28	s	3H	- $\overset{ }{\text{N}}$ - CH_3
1,42	t	4H	2 x - $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ - CH_2 - CH_2 - $\overset{ }{\text{N}}$ -; $^3\text{J} = \text{ca. } 6 \text{ Hz}$
0,93	s	6H	- $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ -

$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}$	(127,2)	Ber. C 75,52	H 13,47	N 11,01
		Gef. C 75,48	H 13,62	N 11,23

1,4,4-Trimethylpiperidinium-perchlorat ($8 \times \text{HClO}_4$)

Schmp.: 149,9 $^\circ$ - 150,3 $^\circ$ (M); Lit. ¹¹⁾ 151 $^\circ$ - 152 $^\circ$

IR - Spektrum (KBr): 3135, 2955, 2945, 2880, 2690, 2640, 2615, 2590, 2570, 2545, 1472, 1424, 1370, 1321, 1238, 970, 921.

Massenspektrum (260 $^\circ$): abbaugleich mit 8

^{13}C -NMR - Spektrum s. S. 166

60 MHz ^1H -NMR - Spektrum (DMSO-d_6):

9,30 - 8,40	br. 1H	- $\overset{+}{\text{NH}}$ - ; austauschbar mit D_2O
3,18	br. 4H	2 x - $\overset{ }{\text{NH}}$ - CH_2 - CH_2 - $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ -

2,79	s	3H	- $\overset{+}{\text{NH}} - \text{CH}_3$
1,52	t	4H	2 x $\text{NH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{C}(\text{CH}_3)_2 -$ $^3J = 6 \text{ Hz}$
1,00	s	6H	- $\text{C}(\text{CH}_3)_2 -$

$\text{C}_8\text{H}_{18}\text{N}^+\text{ClO}_4^-$ (226,7)

Ber. C 42,20 H 7,97 N 6,15

Gef. C 42,22 H 8,01 N 5,99

Quecksilber(II)-acetat - Dehydrierung von 8

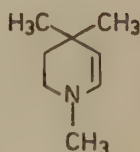
2,92 g $\text{Hg}_2(\text{OAc})_2 \hat{=} 28,1 \%$ Umsetzung

Endprodukte s. Tabelle 7 S. 50

1,4,4-Trimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyridin (74)

Sdp.₆₀: 72° ; Lit. ¹¹⁾ Sdp.₇₆₀: 132°

n_D²⁰: 1,4468; Lit. ¹¹⁾ n_D²³: 1,4533



DC: R_f-Wert 0,37

Dragendorff orangerot

(Subst. tritt stets mit 8 verunreinigt auf.)

IR - Spektrum (CCl_4): 3040, 2960, 2920, 2865, 2840, 2820, 2790, 2740, 1743 schw., 1682, 1645, 1471, 1405, 1360, 1324, 1287, 1168, 1160, 1135, 1005, 990, 938, 918.

Lit. ¹¹⁾ 3015, 1645.

¹³C-NMR - Spektrum s. S. 170

60 MHz ¹H-NMR - Spektrum (CDCl_3):

5,77, 5,63	d	1H	- $\text{C}(\text{CH}_3)_2 - \text{CH} = \text{CH} - \overset{\cdot}{\text{N}} -$ $^3J = 8 \text{ Hz}$ nach D_2O -Austausch s. 5,70
4,37, 4,23	d	1H	- $\text{C}(\text{CH}_3)_2 - \text{CH} = \text{CH} - \overset{\cdot}{\text{N}} -$ $^3J = 8 \text{ Hz}$; langsamer Austausch mit D_2O , Halbwertszeit 15 - 20 min
2,81	t	2H	- $\text{C}(\text{CH}_3)_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \overset{\cdot}{\text{N}} -$; $^3J = 6 \text{ Hz}$

2,58	s	3H	- $\overset{\cdot}{\text{N}} - \text{CH}_3$
1,64	t	2H	- $\text{C}(\text{CH}_3)_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \overset{\cdot}{\text{N}} -$ $^3J = 6 \text{ Hz}$
1,03	s	6H	- $\text{C}(\text{CH}_3)_2 -$

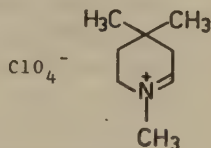
1,4,4-Trimethyl-3,4,5,6-tetrahydropyridinium-perchlorat
(73)

Schmp. 85° (L) Lit. 11) 88° - 89°

IR - Spektrum (KBr): 3110 br., 3035, 2955, 2880,
2695, 1711, 1470, 1370.

Lit. 11) 1700

^{13}C -NMR - Spektrum s. S. 166



60 MHz ^1H -NMR - Spektrum (DMSO- d_6)

8,64	br.s	1H	- $\overset{+}{\text{N}} = \text{CH} - \text{CH}_2 -$
3,61	s	3H	= $\text{N} - \text{CH}_3$
3,95 - 2,45	}	6H	3 x (- $\text{CH}_2 -$)
1,85 - 1,40			
0,97	s	6H	- $\text{C}(\text{CH}_3)_2 -$

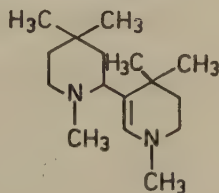
1,1',4,4,4',4'-Hexamethyl-3-(2'-piperidyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridin (75)

Sdp. 0,25: 83° - 86°

Sdp. 0,08: 62° - 65°

DC : R_f -Wert 0,57 (+)

Dragendorff orange



IR - Spektrum (CCl_4): 2955, 2930, 2870, (1658, 1651, 1642), 1502, 1470, 1453, 1400, 1388, 1369, 1337, 1317, 1293, 1253, 1239, 1076.

Lit. 11) 1649

Massenspektrum (45°) 70 eV: m/e (rel. Intens. %)
 250(8), 235(5), 205(4), 193(5), 192(7), 152(4), 151(4),
 149(5), 139(12), 138(100), 137(7), 136(9), 123(11),
 122(17), 110(13), 108(11), 94(9), 82(11), 70(9), 57
 (11), 56(12), 55(13), 44(13), 43(9), 41(24), 39(11).
 (45°), 10 eV: 262(6), 251(9), 250(35), 139(23), 138
 (100), 137(13), 125(12), 122(10), 113(10).

Quecksilber(II)-acetat - Dehydrierung von Chinuclidin
 (80): 556 mg 80 (5 mMol) wurden unter Standard -
 bedingungen eingesetzt; es erfolgte keine Abscheidung
 von $\text{Hg}_2(\text{OAc})_2$. Einziges Produkt (dc): 80
 Zurückgewonnen 335 mg 80 $\hat{=}$ 60 % d. Th.

Quecksilber(II)-acetat - Dehydrierung von 4-Hydroxy-
 1-methylpiperidin (81): 3,62 g $\text{Hg}_2(\text{OAc})_2$ $\hat{=}$ 34,9 %
 Umsetzung

Nach alkalischer Aufarbeitung dc-uneinheitliches,
 orange-gelbes harziges Produkt in der Basenphase

DC : R_f -Wert (Bereich) 0,05 - 0,20 (+)
 Dragendorff orange

IR - Spektrum (CCl_4): 3625, 3500 - 3100 br., 2945,
 2850, 2785, 1735 schw., 1665, 1633, 1460, 1446, 1375,
 1314, 1280, 1144, 1123, 1064.

60 MHz ^1H -NMR - Spektrum (CDCl_3): 5,81, 5,74 br.
 (= $\text{CH} - \text{N} -$); 5,45 br.s; 6,2 - 5,3 br.; 4,3 - 3,3
 br.m; 3,68, 3,53, 3,42; 2,65, 2,54 je s (= $\text{CH} - \text{N} - \text{CH}_3$)
 2,25 s (- $\text{N} - \text{CH}_3$); 3,2 - 0,9 br.m.

Quecksilber(II)-acetat - Dehydrierung von 1-Methyl -
 piperidon-4 (82): 4,92 g $\text{Hg}_2(\text{OAc})_2$ $\hat{=}$ 47,3 % Umsetzung
 Endprodukt s. Tabelle 7 S. 50

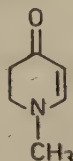
1-Methyl-1,4,5,6-tetrahydropyridon-4 (88)

Darstellung: Der quecksilberfreie Ansatz wurde mit konz. NH_3 auf pH 10 - 11 gebracht und viermal mit je 50 ml Chloroform / Isopropanol 3 : 1 extrahiert.
Ausbeute: 60 % d. Th.

Sdp._{0,7}: 102° (K)

Sdp. : 250,6° (M)

n_D^{20} : 1,5779



DC : R_f -Wert 0,40 (+)

Dragendorff orange, FeCl_3 pos.

IR - Spektrum (CHCl_3): 3680, 3620, (3550 - 3200), 3400, 3000, 2900, 2840, 2820, 1634, 1600, 1485, 1425, 1382, 1343, 1323, 1270, 1240, 1185, 1138, 1070.

Massenspektrum: m/e (rel. Intens. %): 112(11), 111(M^+ , 100), 94(13), 83(26), 82(73), 81(15), 80(13), 68(15), 67(10), 56(10), 55(51), 54(20), 53(13), 52(16), 42(62), 41(16), 40(13), 39(15).

UV - Spektrum (Methanol): $\lambda_{\text{max}1}$ 322 nm (log ϵ 4,20)
 $\lambda_{\text{max}2}$ 220 nm (log ϵ 3,18)

in 7×10^{-3} proz. methanol. HClO_4 :

λ_{max} 315 nm (log ϵ 4,05)

^{13}C -NMR - Spektrum s. S. 170

80 MHz ^1H -NMR - Spektrum (CDCl_3):

7,01, 6,91	d	1H	- CO - CH = $\text{CH} - \overset{\text{I}}{\underset{\text{I}}{\text{N}}} -$; $^3J = 7,5$ Hz
4,97, 4,88	d	1H	- CO - CH = CH - $\overset{\text{I}}{\underset{\text{I}}{\text{N}}} -$; $^3J = 7,5$ Hz
3,42	t	2H	- CO - CH ₂ - CH ₂ - $\overset{\text{I}}{\underset{\text{I}}{\text{N}}} -$; $^3J = 8$ Hz
3,03	s	3H	= CH - $\overset{\text{I}}{\underset{\text{I}}{\text{N}}} - \text{CH}_3$
2,47	t	2H	- CO - CH ₂ - CH ₂ - $\overset{\text{I}}{\underset{\text{I}}{\text{N}}} -$; $^3J = 8$ Hz

Quecksilber(II)-acetat - Dehydrierung von 1,3-Dimethyl -
piperidin (9)

4,45 g $\text{Hg}_2(\text{OAc})_2 \hat{=} 42,9$ % Umsetzung

Endprodukte s. Tabelle 7 S. 50

Lactamphase: 40 mg

GC Lactamphase: 1,3-Dimethylpiperidon-2 (78) 2,8 %

1,5-Dimethylpiperidon-2 (79) 0,2 %

Quantitatives Ergebnis umgerechnet auf 9 $\hat{=} 100$ % d. Th

GC : t_R (II) 78 402 sec; 79 459 sec (200°)

DC : R_f -Wert 0,52 Dragendorff schwach orange-gelb

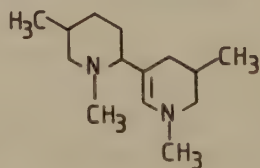
Massenspektrum (GC-MS) (78 und 79 sind abbaugleich) :
m/e (rel. Intens. %) 128(9), 127(M^+ , 87), 126(39), 113
(4), 112(70), 99(9), 98(26), 84(13), 72(39), 71(17), 70
(9), 69(22), 58(13), 57(17), 56(52), 55(26), 44(91), 43
(21), 42(100), 41(48), 40(9), 39(26).

1,1',5,5'-Tetramethyl-3-(2'-piperidyl)-1,4,5,6-tetra -
hydropyridin (77)

Sdp._{0,2}: 81° (K)

DC : R_f -Wert 0,52 (+)

Dragendorff orange



IR - Spektrum (CCl_4) : 2965, 2945, 2875, 2855, 2840,
2780, 1738 schw., 1665, 1460, 1445, 1380, 1334, 1273,
1258, 1215, 1147, 1135, 1129, 1058, 1012, 990.

Massenspektrum: m/e (rel. Intens. %) 223(15), 222(M^+ ,
92), 200(15), 191(15), 152(30), 151(30), 150(23), 137
(38), 125(30), 124(92), 123(30), 122(23), 112(58), 111
(100), 110(30), 108(46), 96(46), 82(30), 68(15), 44
(23), 42(46).

80 MHz ^1H -NMR - Spektrum (CDCl_3):

(Diastereomere ngemisch)

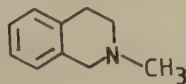
5,71, 5,66	je d	= $\text{CH} - \overset{ }{\text{N}} -$; $^4J = 1 \text{ Hz}$
2,91, 2,79	m	$2 \times \text{N} - \overset{\text{CH}_2}{\underset{ }{\text{C}}} - \text{CH}(\text{CH}_3) -$
2,54	s	= $\text{CH} - \overset{ }{\text{N}} - \text{CH}_3$
2,16, 2,14	}	- $\overset{ }{\text{N}} - \text{CH}_3$
2,07, 2,06		
2,48 - 1,06	{	$3 \times - \text{CH}_2 - ; = \overset{ }{\text{C}} - \overset{ }{\text{CH}} - \overset{ }{\text{N}} -$
		$2 \times - \text{CH}(\text{CH}_3) - ;$
		$2 \times \text{N} - \overset{\text{CH}_2}{\underset{ }{\text{C}}} - \text{CH}(\text{CH}_3) -$
1,03, 1,00,	}	$2 \times - \text{CH}(\text{CH}_3) -$
0,95, 0,94,		
0,87, 0,80		

$\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_2$ (222,4)	Ber. C 75,62	H 11,79	N 12,60
	Gef. C 75,38	H 11,98	N 12,35

2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (83)

Darstellung: 66,6 g (0,5 Mol) 1,2,3,4-Tetrahydro -
isochinolin wurden nach ⁴⁸⁾ umgesetzt. Ausbeute nach
Destillation: 66,9 g 83 $\hat{=}$ 91 % d. Th.

Sdp.₅ : 85° (K) ; $230,8^\circ$ (M)
Lit. ⁵³⁾ Sdp.₄ : $84^\circ - 85^\circ$



n_D^{20} : 1,5429 ; Lit. ⁵³⁾ n_D^{20} : 1,5422

DC : R_f -Wert 0,62 (+)

Dragendorff orangegelb

⁵³⁾ N. J. Leonard und G. W. Leubner,
J. Am. Chem. Soc. 71, 3408 (1949)
(dort weitere Zitate)

GC : t_R (II) 465 sec (200°)

$C_{10}H_{13}N$ (147,2) Ber. C 81,59 H 8,90 N 9,51
Gef. C 81,24 H 8,81 N 9,51

2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinium-perchlorat
(83 x $HClO_4$)

Schmp.: 109,0° - 109,2° (M) (Ethanol/ Ether)

$C_{10}H_{14}N^+ ClO_4^-$ (247,7)

Ber. C 48,49 H 5,70 N 5,66

Gef. C 48,39 H 5,67 N 5,62

Quecksilber(II)-acetat - Dehydrierung von 83

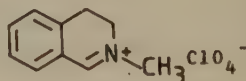
5,83 g $Hg_2(OAc)_2 \hat{=} 56,2$ % Umsetzung

Endprodukte s. Tabelle 7 S. 50

2-Methyl-3,4-dihydroisochinolinium-perchlorat (91)

Schmp.: 112,0° - 112,6° (M) (Ethanol)

Lit. ⁵³⁾ Schmp.: 147° - 148° (Pikrat)



IR - Spektrum (KBr): 3085, 3025, 1672, 1601, 1575,
1488, 1453, 1430, 1408, 1312, 1288, 1262, 1228, 1160,
1128, 1000, 980, 940, 778, 758, 721, 627.

Massenspektrum: m/e (rel. Intens. %) 161(12), 148(8),
147(47), 146(100), 144(18), 132(8), 131(17), 130(18),
129(24), 128(9), 118(15), 117(10), 115(10), 105(8), 104
(44), 103(25), 102(12), 78(15), 77(12).

¹³C-NMR - Spektrum s. S. 171

80 MHz $^1\text{H-NMR}$ - Spektrum (DMSO- d_6):

9,20	s	1H	Ar - $\text{CH} = \text{N}^+$ -
7,92 - 7,43	m	4H	4 Ar - H
4,00	t	2H	Ar - $\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N}^+$ = $^3J = 8 \text{ Hz}$
3,73	s	3H	= $\text{N}^+ - \text{CH}_3$
3,19	t	2H	Ar - $\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N}^+$ = $^3J = 8 \text{ Hz}$

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}^+\text{ClO}_4^-$ (245,7)

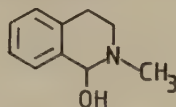
Ber. C 48,89 H 4,92 N 5,70

Gef. C 48,87 H 4,88 N 5,45

1-Hydroxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (89)

Schmp.: 102,3° (M)

Lit. ⁵³⁾ Schmp.: 101° - 103°



DC : R_f -Wert 0,54 (+)

Dragendorff stark orangerot

IR - Spektrum (KBr): 3600 - 3350, 3300 - 3080 (3110),
3040, 3000, 2960, 2920, 2820, 2795, 1490, 1467,
1454, 1425, 1413, 1370, 1333, 1312, 1285, 1226, 1197,
1133, 1100, 1068, 1022, 921, 747.

Lit. ⁵³⁾: 3093, 1607, 1491, 745.

Massenspektrum: m/e (rel. Intens. %) 163(M^+ ,15), 162
(27), 147(10), 146(60), 145(36), 144(100), 131(8), 130
(9), 129(16), 128(12), 119(13), 118(8), 115(13), 104(7),
103(17), 102(9), 91(10), 77(8).

$^{13}\text{C-NMR}$ - Spektrum s. S. 171

80 MHz ^1H -NMR - Spektrum (CDCl_3):

7,47 - 6,94	m	4H	4 Ar - $\underline{\text{H}}$
4,76	br.s	1H	Ar - $\underline{\text{CHOH}}$ - $\overset{ }{\text{N}}$ - nach D_2O -Austausch s 4,79
3,06 - 2,42	m	5H	Ar - $\underline{\text{CH}_2}$ - $\underline{\text{CH}_2}$ - $\overset{ }{\text{N}}$ - $\underline{\text{CHOH}}$ - Ar - $\underline{\text{CHOH}}$ - Aust. m. D_2O
2,31	s	3H	- $\overset{ }{\text{N}}$ - $\underline{\text{CH}_3}$

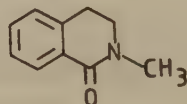
$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}$ (163,2) Ber. C 73,59 H 8,03 N 8,58
Gef. C 73,58 H 8,13 N 8,40

2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-on (90)

Sdp. $_{0,5}$: 128° (K)

Lit. 54) Sdp. $_{20}$: 180° - 183°

Lit. 55) Sdp. $_{0,4}$: 118°



n_{D}^{20} : 1,5715

DC : R_f -Wert 0,63 (+)

Dragendorff schwach orange

IR - Spektrum (CCl_4): 3080, 3060, 3035, 2945, 2920, 2905, 2875, 2860, 1660, 1608, 1580, 1490, 1483, 1460, 1433, 1424, 1398, 1334, 1308, 1274, 1266, 1247, 1170, 1100, 1075, 1032, 705, 692.

Massenspektrum: m/e (rel. Intens. %) 161(M^+ ,47), 119 (10), 118(100), 91(12), 90(56), 89(19), 77(10), 63(10), 42(17).

54) E. Hoeft und H. Schultze,

J. Prakt. Chem. 32, 12 (1966)

55) W. Schneider und B. Müller,

Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 291, 560 (1958)

^{13}C -NMR - Spektrum s. S. 171

80 MHz ^1H -NMR - Spektrum (CDCl_3):

8,14 - 8,02	m	1H	Ar - <u>H</u> (C-8 - <u>H</u>)
7,43 - 7,09	m	3H	3 Ar - <u>H</u>
3,56	t	2H	Ar - CH_2 - CH_2 - $\overset{\cdot}{\text{N}}$ - $^3J = 6,5 \text{ Hz}$
3,15	s	3H	- CO - $\overset{\cdot}{\text{N}}$ - CH_3
2,99	t	2H	Ar - CH_2 - CH_2 - $\overset{\cdot}{\text{N}}$ - $^3J = 6,5 \text{ Hz}$

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}$ (161,2)	Ber. C 74,51	H 6,88	N 8,69
	Gef. C 74,33	H 6,98	N 8,78

Tetrachloroaurat(III) von 2-Methyl-1,2,3,4-tetra -
hydroisochinolin-1-on (90 x HAuCl_4)

Darstellung: 49)

Schmp. 99,7° (M)

($\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}$)₂ x HAuCl_4 (662,3)

Ber. C 36,28 H 3,50 N 4,23

Gef. C 36,37 H 3,54 N 4,10

4.2. Quecksilber(II)-EDTA - Dehydrierungen

217

Ausgangs- subst. Nr.	eingesetzt g mMol	Umsetzung %	abgeschied. Hg (g)	Endprod. Nr.
<u>1</u>	0,992 10	77,5	3,11	<u>11</u> , <u>13</u>
<u>11</u>	1,943 10	106,1	4,26	<u>11</u> , <u>13</u>

Die gefundenen Substanzen 11 und 13 besaßen das gleiche physikalische Verhalten (Sdp., DC, GC, IR - Spektrum)

wie bei Quecksilber(II)-acetat - Dehydrierungen gewonnenen bzw. authentische Stoffe. Quantitative Bestimmung s. Tabelle 8 S. 54

Ausgangs - subst. Nr.	eingesetzt g mMol	Umsetzung %	abgeschied. Hg (g)	Endprod. Nr.
<u>2</u>	1,273 10	98,9	3,97	<u>25</u> , <u>29</u>

Die gefundenen Lactame wiesen gleiche Retentionszeiten (GC(II), 200°), R_f -Werte und MS-Abbaumuster auf wie die bei der Quecksilber(II)-acetat - Dehydrierung von 2 gefundenen Lactame. Enamin 25 wurde dc identifiziert.

Ausgangs - subst. Nr.	eingesetzt g mMol	Umsetzung %	abgeschied. Hg (g)	Endprod. Nr.
<u>3</u>	0,654 4,2	92,3	1,56	<u>3</u> , <u>47</u>
<u>40</u>	8,57 50	96,5	19,35	<u>48</u>
<u>41</u>	3,20 19	103,0	7,81	<u>49</u>
<u>44</u>	0,855 5	152,8 *)	1,53	<u>47</u>
<u>37</u>	9,00 48	114,5 *)	11,03	<u>48</u>
<u>39</u>	9,62 50	118,0 *)	11,83	<u>49</u>

Quantitative Auswertung s. Tabelle 11 S. 61

Die gefundenen Lactame 47, 48 und 49 besaßen jeweils die gleichen phys. Eigenschaften (Schmp., Sdp., DC, GC) wie die bei Quecksilber(II)-acetat - Dehydrierungen von 3 und seinen Derivaten isolierten Lactame. Die betreffen - den IR - Spektren waren deckungsgleich.

*) berechnet für 2 Oxidationsäquivalente = 100 %

Ausgangs - subst. Nr.	eingesetzt g mMol	Umsetzung %	abgeschied. Hg (g)	Endprod. Nr.
<u>4</u>	1,272 10	90,3	3,62	<u>53</u> , <u>57</u> , <u>56</u>
<u>56</u>	1,252 5	81,7	1,64	<u>56</u> , <u>57</u>
<u>51</u>	0,761 5	106,2 *)	1,07	<u>53</u>

Quantitative Auswertung s. Tabelle 12 S. 67

Die gefundenen Lactame 53 und 57 besaßen gleiche Reten - tionszeiten (GC (II), 200°) wie die bei der Queck - silber(II)-acetat - Dehydrierung von 4 bzw. 56 isolierten Lactame. Die IR - Spektren waren deckungsgleich (53), das GC-MS war abbaugleich (57).

Ausgangs - subst. Nr.	eingesetzt g mMol	Umsetzung %	abgeschied. Hg (g)	Endprod. Nr.
<u>5</u>	1,132 10	57,7	2,32	<u>62</u> , <u>66</u>
<u>6</u>	1,272 10	41,6	1,67	<u>6</u> , <u>67</u>
<u>67</u>	0,251 1	6,1	0,025	<u>67</u>
<u>8</u>	1,272 10	50,2	2,01	<u>8</u> , <u>74</u>
<u>81</u>	1,151 10	105,0	4,21	
<u>82</u>	1,132 10	60,4	2,44	<u>88</u>
<u>80</u>	1,112 10	4,0	0,16	<u>80</u>
<u>9</u>	1,132 10	92,4	3,71	<u>78</u> , <u>79</u>

Die bei den jeweiligen Dehydrierungen gefundenen End - produkte stimmten im DC bzw. GC mit den bei den Queck - silber(II)-acetat - Dehydrierungen gefundenen Substanzen überein; IR - Spektren waren deckungsgleich mit den Spektren der dort isolierten Substanzen bzw. ihre Massen - spektren wiesen gleiches Abbaumuster auf. Quantitative Auswertung s. Tabelle 14 S. 72 und Tabelle 15 S. 74

*) berechnet für 2 Oxidationsäquivalente = 100 %

Ausgangs - subst. Nr.	eingesetzt g mMol	Umsetzung %	abgeschied. Hg (g)	Endprod. Nr.
<u>7</u>	1,553 10	33,4	2,02	<u>7</u> , <u>101</u> , CO ₂
HCOOH	0,462 10	110,6	2,22	CO ₂
<u>7</u> *)	1,553 10	1,7	0,10	<u>7</u>

Die gefundene Substanz 101 wies gleichen R_f-Wert und identische Retentionszeit (Mischspritze), sowie identisches Abbaumuster im GC-MS auf wie authentische Substanz. Quantitative Auswertung s. Tabelle 16 S. 75

Ausgangs - subst. Nr.	eingesetzt g mMol	Umsetzung %	abgeschied. Hg (g)	Endprod. Nr.
<u>83</u>	1,472 10	77,0	3,09	<u>89</u> , <u>90</u>
<u>89</u>	1,632 10	87,8 **)	1,76	<u>89</u> , <u>90</u>
<u>104</u>	2,072 10	103,4 **)	2,07	<u>104</u> , <u>106</u>
<u>105</u>	2,373 10	83,7 **)	1,68	<u>105</u> , <u>107</u>
<u>108</u>	1,765 5	62,0 **)	0,62	<u>108</u> , <u>109</u>

Quantitative Auswertung s. Tabelle 18 S. 80

Die isolierten Substanzen 89 und 90 waren mit bereits dargestelltem Material identisch.

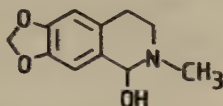
*) in 5proz. wäßriger Essigsäure

**) berechnet für 2 Oxidationsäquivalente = 100 %

6-Methyl-5,6,7,8-tetrahydro-2H-1,3-dioxolo[4.5-g]iso - chinolin-5-ol; Hydrastinin (104)

Darstellung: Deutsches Arzneibuch, 6. Auflage ⁵⁶⁾, mit mit 20proz. NaOH aus dem handelsüblichen Chlorid 102
Ausbeute: 85 % d. Th., schwach gelbl. Kristalle (Ether)

Schmp.: 115,8° - 115,9° (M)
Lit. ⁵⁶⁾ 115° - 116°



DC : R_f-Wert 0,44

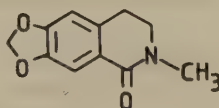
UV 254 nm hellblaue Fluoreszenz

Dragendorff stark orangerot

C₁₁H₁₃NO₃ (207,2) Ber. C 63,76 H 6,32 N 6,76
Gef. C 63,50 H 6,36 N 6,59

6-Methyl-5,6,7,8-tetrahydro-2H-1,3-dioxolo[4.5-g]-iso - chinolin-5-on (106)

Schmp.: 98,5° (M)
Lit. ⁵⁷⁾ Schmp.: 97° - 98°



DC : R_f-Wert 0,61 (+),

Dragendorff schwach orange

Massenspektrum: m/e (rel. Intens.%) 206(14), 205(M⁺, 100), 204(8), 163(13), 162(98), 135(6), 134(53), 102(6), 76(9), 42(6).

IR - Spektrum (KBr): 3070, 3045, 2910, 2865, 1640, 1609, 1496, 1475, 1450, 1424, 1389, 1340, 1330, 1268, 1265, 1248, 1038, 930, 889, 817, 777.

⁵⁶⁾ Deutsches Arzneibuch, 6. Auflage 1926

⁵⁷⁾ M. Freund und W. Will, Ber. Dtsch. Chem. Ges.

20, 2400 (1887)

^{13}C -NMR - Spektrum s. S. 171

60 MHz ^1H -NMR - Spektrum (CDCl_3):

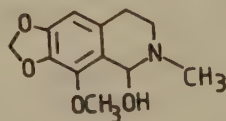
7,50	s	1H	Ar - <u>H</u> ; C-4 - <u>H</u>
6,58	s	1H	Ar - <u>H</u> ; C-9 - <u>H</u>
5,95	s	2H	- O - <u>CH</u> ₂ - O -
3,52	t	2H	Ar - <u>CH</u> ₂ - <u>CH</u> ₂ - <u>N</u> - ; $^3J = 6,5 \text{ Hz}$
3,11	s	3H	- CO - N - <u>CH</u> ₃
2,88	t	2H	Ar - <u>CH</u> ₂ - <u>CH</u> ₂ - <u>N</u> - ; $^3J = 6,5 \text{ Hz}$

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_3$	(205,2)	Ber. C 64,38	H 5,40	N 6,83
		Gef. C 64,21	H 5,44	N 6,58

4-Methoxy-6-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-2H-1,3-dioxolo -
[4.5-g]-isochinolin-5-ol; Cotarnin (105)

Darstellung: nach ⁵⁶⁾ mit 20proz. NaOH aus handels -
 üblichem Chlorid 103; Ausbeute 75 - 80 % d. Th.,
 hellgelbe Kristalle (Ether)

Schmp.: 123,5° - 123,7° (M)
 Lit. ⁵⁶⁾ Schmp.: 130° - 132°
 Lit. ⁵⁸⁾ Schmp.: 125° - 126°



DC : R_f -Wert 0,37
 UV 254 nm gelbe Fluoreszenz
 Dragendorff stark orangerot

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_4$	(237,3)	Ber. C 60,75	H 6,37	N 5,90
		Gef. C 60,48	H 6,52	N 5,70

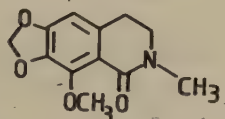
4-Methoxy-6-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-2H-1,3-dioxolo -
[4.5-g]-isochinolin-5-on (107)

Schmp.: 69,8° (M)

Lit. 59) Schmp. 69° - 70°

Lit. 60) Schmp. 108°

Sdp._{0,08}: 175° (K)



DC : R_F-Wert 0,59 (+)

Dragendorff orangebraun

IR - Spektrum (KBr): 2980, 2930, 2865, 1633, 1608, 1478, 1435, 1422, 1411, 1392, 1367, 1341, 1324, 1292, 1269, 1252, 1217, 1112, 1090, 1068, 1058, 1036, 978, 938.

Massenspektrum (50°): m/e (rel. Intens. %) 236(10), 234(10), 221(10), 207(25), 206(20), 192(30), 189(40), 178(25), 177(20), 167(35), 165(15), 164(85), 163(70), 162(55), 161(15), 150(25), 149(100), 147(25), 146(25), 136(60), 135(25), 134(40), 121(15), 119(15), 118(45), 105(25), 104(25), 97(15), 95(15), 91(30), 83 (20), 81(20), 79(15), 78(15), 77(35), 76(25), 71(30), 69(25), 67(20), 65(15), 63(20), 57(40), 55(35), 53(20), 51(20), 44(20), 43(50), 42(40), 41(40), 39(25).

60 MHz ¹H-NMR - Spektrum (CDCl₃):

6,37	s	1H	Ar - <u>H</u>
5,96	s	2H	- O - <u>CH₂</u> - O -
4,04	s	3H	Ar - <u>OCH₃</u>
3,54	t	2H	Ar - CH ₂ - <u>CH₂</u> - <u>N</u> - ; ³ J = 6 Hz
3,11	s	3H	- CO - N - <u>CH₃</u>
2,80	t	2H	Ar - <u>CH₂</u> - CH ₂ - <u>N</u> - ; ³ J = 6 Hz

59) M. Freund und G. Wulff, Ber. Dtsch. Chem. Ges.
35, 1737 (1902)

60) K. Harsányi und D. Korbonits, Justus Liebigs
Ann. Chem. 1975, 1201

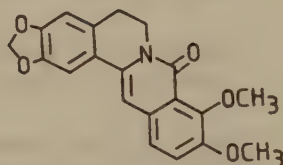
$C_{12}H_{13}NO_4$ (235,2) Ber. C 61,27 H 5,57 N 5,95
Gef. C 61,18 H 5,96 N 5,72

5,6-Dihydro-9,10-dimethoxy-8H-benzo[9]-1,3-benzo-dioxolo[5.6-a]-chinolizin-8-on; Oxyberberin (109)

Schmp.: 202° (L)

Lit. 61) Schmp.: 200°- 201°

Lit. 62) Schmp.: 203°



DC : R_f -Wert 0,53

UV 254 nm hellblaue Fluoreszenz

Dragendorff braun

IR - Spektrum (KBr): 2990, 2940, 2930, 2905, 2835, 1643, 1620, 1597, 1493, 1479, 1465, 1440, 1379, 1324, 1275, 1254, 1223, 1174, 1100, 1084, 1065, 1037, 990, 933, 869, 857, 832, 776.
vergl. Lit. 62)

Massenspektrum (180°): m/e (rel. Intens. %) 352(24), 351(M^+ , 100), 350(7), 337(18), 336(64), 334(9), 323(9), 322(40), 321(7), 320(7), 318(8), 309(7), 308(24), 306(8), 293(8), 292(18), 290(7), 280(7), 191(9), 178(11), 175, 5(7), 168(7), 168(7), 142(7), 141(7), 89(11).
vergl. Lit. 63)

61) M. Tomita und T. Yang, Yakugaku Zasshi 80, 845 (1960)

62) S. Pavelka und J. Kovar, Coll. Czech. Chem. Commun. 41, 3654 (1976)

63) G. Habermehl, J. Schunk und G. Schaden, Justus Liebig's Ann. Chem. 742, 138 (1970)

^{13}C -NMR - Spektrum s. S. 172

60 MHz ^1H -NMR - Spektrum (CDCl_3):

7,28 (7,42, 7,14)	2H	2 Ar - $\underline{\text{H}}$; C-11 - $\underline{\text{H}}$ und C-12 - $\underline{\text{H}}$
7,20	s 1H	= $\dot{\text{C}} - \underline{\text{CH}} = \dot{\text{C}} - \underline{\text{N}} - \text{CO} -$
6,70	s 2H	2 Ar - $\underline{\text{H}}$; C-4 - $\underline{\text{H}}$ und C-14 - $\underline{\text{H}}$
6,00	s 2H	- O - $\underline{\text{CH}_2}$ - O -
4,30	t 2H	Ar - $\underline{\text{CH}_2}$ - $\underline{\text{CH}_2}$ - $\underline{\text{N}}$ -; $^3\text{J} = 6 \text{ Hz}$
4,03, 3,96	je s 6H	2 x Ar - O - $\underline{\text{CH}_3}$
2,89	t 2H	Ar - $\underline{\text{CH}_2}$ - $\underline{\text{CH}_2}$ - $\underline{\text{N}}$ -; $^3\text{J} = 6 \text{ Hz}$
vergl. Lit. 64)		

$\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_5$ (351,4)	Ber. C 68,37	H 4,88	N 3,99
	Gef. C 68,17	H 4,99	N 4,00

5,6-Dihydro-9,10-dimethoxy-8H-benzo[g]-1,3-benzo -
dioxolo[5.6-a]-chinolizin-8-ol; Berberinol (108)

Darstellung: (Privatmitteilung M. Biegholdt) mit 20proz. NaOH aus handelsüblichem Sulfat durch einmaliges Ausschüt -
teln mit 1 l Ether; Ausbeute 35 % d. Th.
hellgelbe Kristalle

Die Substanz entsprach einer authentischen Probe in Schmp., DC und Massenabbau ⁶³⁾, die IR - Spektren waren deckungs -
gleich.

$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ (353,4)	Ber. C 67,98	H 5,42	N 3,96
	Gef. C 67,93	H 5,47	N 4,02

64) J. L. Moniot und M. Shamma, Heterocycles
9, 145 (1978)

Datensammlung ^{13}C -NMR - Spektroskopie

Die ^{13}C -NMR - Spektren wurden im jeweils angegebenen Lösungsmittel in einer Probenkonzentration von 80 bis 150 mg / 0,8 ml bei ca. 35° aufgenommen. Für die ^{13}C - NMR - Spektren mit 4000 Hz Spektrenbreite resultierte bei 4 K Speicherplätzen eine Auflösung von 2 Hz (0,1 ppm) pro Adresse. Die chemische Verschiebung wurde in ppm gegen TMS als internem Standard ermittelt. Die Zuordnung der einzelnen Signale erfolgte durch kombinierte Auswertung von breitband- und "off-resonance"-entkoppelten Spektren der einzelnen Substanzen. 1000 bis 10000 Pulse waren für jedes breitbandentkoppelte Spektrum erforderlich; "Off-resonance"-entkoppelte Spektren benötigten 10000 bis 50000 Pulse.

Bei komplexeren Verbindungen wurden die chemischen Verschiebungen durch Vergleich mit kleineren verwandten Molekülen oder -teilen, deren chemische Verschiebungen z.T. bekannt waren ^{65), 66), 67)} durch Teilstruktur - additivität ermittelt. Ggf. wurde nach der Grant-Paul'schen Additivitätsbeziehung ^{68), 69)} abgeschätzt.

-
- 65) E. L. Eliel, W. F. Bailey, L. D. Kopp, R. L. Willer, D. M. Grant, R. Bertrand, K. A. Christensen, D. K. Dalling, M. W. Duch, E. Wenkert, F. M. Schell und D. W. Cochran, J. Am. Chem. Soc. 97, 322 (1975) und dort aufgeführte weitere Zitate
- 66) I. Morishima, K. Yoshikawa, T. Yonezawa und K. Goto, J. Am. Chem. Soc. 95, 165 (1973)
- 67) J. B. Stothers, " Carbon-13 NMR Spectroscopy ", Academic Press, New York 1972
- 68) D. M. Grant und E. G. Paul, J. Am. Chem. Soc. 86, 2984 (1964)
- 69) D. K. Dalling und D. M. Grant, J. Am. Chem. Soc. 89, 6612 (1967)

Substanz	Nr.	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	N-CH ₃	C-CH ₃	Lit.
1-Me	<u>1</u>	56,63	26,10	23,86	26,10	56,63	46,96	---	70), 71), 72)
1,2-Me ₂	<u>5</u>	59,39	34,85	24,66	26,37	57,19	43,35	20,39	
1,2,2-Me ₃	<u>6</u>	53,11	40,26	21,03	26,59	50,90	37,97	21,85	
1,3,3-Me ₃	<u>4</u>	68,78	30,98	37,49	22,98	56,73	47,04	27,50	72)
1,4,4-Me ₃	<u>8</u>	52,18	38,33	27,89	38,33	52,18	46,42	28,26	
1,3,3,5,5-Me ₅	<u>3</u>	69,00	31,40	50,26	31,40	69,00	47,09	29,27	72)
1,2,2,6,6-Me ₅	<u>7</u>	53,80	41,34	17,98	41,34	53,80	28,55	26,57	
1-Me-4-OH	<u>81</u>	53,39	34,45	66,90	34,45	53,39	46,07	---	
1-Me-4=O	<u>82</u>	55,35	41,08	208,50	41,08	55,35	46,07	---	
1,3,3,5,5-Me ₅ -4-OH	<u>40</u>	69,01	36,41	82,69	36,41	69,01	46,62	28,64, 20,36	
1,3,3,5,5-Me ₅ -4=O	<u>41</u>	69,21	44,79	217,96	44,79	69,21	46,65	26,00	
1,3,3,5,5-Me ₅ -4=N-NH ₂	<u>42</u>	72,50	39,31	157,98	37,04	69,58	46,81	29,69, 25,48	

70) J. T. Clerc, E. Pretsch und S. Sternhell, " ¹³C-Kernresonanzspektroskopie "

Akademische Verlagsges. Frankfurt / M. 1973

71) G. C. Levy und G. L. Nelson, " Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance for Organic Chemists "

Wiley - Interscience, New York 1972

72) D. G. Hawthorne, S. R. Johns und R. I. Willing, Aust. J. Chem. 29, 315 (1976)

$^{13}\text{C-NMR}$ - chemische Verschiebungen einiger Piperidinumsalze (DMSO- d_6)

Substanz	Nr.	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	N-CH ₃	C-CH ₃	Lit.
1,2,2-Me ₃	<u>6H⁺</u>	60,64	22,69*	17,96*	17,96*	50,08	36,10	***)	
1,3,3-Me ₃	<u>4H⁺</u>	63,0	30,3	33,7	19,4	53,8	43,6	28,7	23,8 72)
1,4,4-Me ₃	<u>8H⁺</u>	49,95	35,18	26,96	35,18	49,95	42,11	***)	
1,2-Me ₂	<u>5H⁺</u>	59,95	30,64	21,91*	22,54*	54,30	40,14**	16,80	
1,2,2,6,6-Me ₅	<u>7H⁺</u>	63,63	28,85	15,30	28,85	63,63	37,29	28,85	19,46
1,3,3,5,5-Me ₅	<u>3H⁺</u>	62,38	30,52	46,01	30,52	62,38	44,19	30,71	25,44 72)
1,3,3,5,5-Me ₅ -4-OH	<u>40H⁺</u>	63,11	35,49	76,91	35,39	63,11	44,27	28,14	18,91
1,3,3,5,5-Me ₅ -4=O	<u>41H⁺</u>	62,48	42,66	211,21	42,66	62,48	44,43	26,16	23,14

$^{13}\text{C-NMR}$ - chemische Verschiebungen einiger Tetrahydropyridinumsalze (DMSO- d_6)

Substanz	Nr.	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	N-CH ₃	C-CH ₃
1,3,3-Me ₃	<u>50</u>	182,16	37,43	29,04	17,41	51,89	48,24	24,97
1,2-Me ₂	<u>61</u>	187,41	33,61	16,25	20,18	54,19	43,44	23,24
1,3,3,5,5-Me ₅	<u>43</u>	181,76	36,03	42,74	29,58	61,24	48,91	26,80 25,91
1,3,3,5,5-Me ₅ -4-OH	<u>36</u>	182,76	41,01	73,14	34,41	61,85	48,38	25,67 24,75 19,54 18,63
1,3,3,5,5-Me ₅ -4=O	<u>38</u>	181,54	46,07	207,53	41,41	60,10	49,56	22,30 21,22
1,4,4-Me ₃ +)	<u>73</u>	180,34	31,54*	34,06*	36,74	52,11	43,54	27,75 23,45

*) Zuordnung austauschbar **) Zuordnung nicht gesichert ***)verbreiterte Signale +) in CF₃COOD/ CD₃OD

¹³C-NMR - chemische Verschiebungen einiger N-tertiärer Carbinolamine (CDCl₃)

Substanz	Nr.	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	N-CH ₃	C-CH ₃
1,3,3-Me ₃ -2	<u>51</u>	92,71	35,10	33,48	21,61	49,81	42,43	26,12 24,73
1,5,5-Me ₃ -2	<u>96</u> *)	100,76	21,79	32,76	35,78	49,09	42,90	26,43 25,82
1,3,3,5,5-Me ₅	<u>44</u>	92,67	35,73	47,26	30,70	61,22	42,61	30,26, 29,14, 28,46, 26,75
1,3,3,5,5-Me ₅ -4-OH	<u>37A</u> **)	93,45	40,80	81,90	35,80	59,62	42,28	28,01, 26,52, 20,50, 19,90
1,3,3,5,5-Me ₅ -4-OH	<u>37B</u> **)	93,13	40,94	78,22	36,17	58,41	42,28	28,51 26,40, 23,49, 20,35
1,3,3,5,5-Me ₅ -4=O	<u>39</u>	93,59	50,11	218,43	44,14	59,40	42,52	27,78 26,17, 24,75, 22,00

*) Subst. im Gemisch mit 51 aus Kühlfalle isoliert

**) Zuordnung erfolgte aus Gemisch über Signalintensität

¹³C-NMR - chemische Verschiebungen von 1-Methylpiperidon-2 (13) und einigen seiner Derivate (CDCl₃)

Substanz	Nr.	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	N-CH ₃	C-CH ₃	Lit. 70)
1-Me	<u>13</u>	169,85	32,28	23,23	21,54	49,98	34,59	---	
1,3,3-Me ₃ -2	<u>53</u>	176,03	38,18	35,02	19,64	50,68	36,50	27,59	
1,5,5-Me ₃ -2	<u>57</u>	169,59	34,32	28,98	29,81	61,92	35,02	26,00	
1,3,3,5,5-Me ₅	<u>47</u>	176,16	37,26	50,15	30,42	62,10	36,04	30,18, 27,20	
1,3,3,5,5-Me ₅ -4-OH	<u>48</u>	176,10	43,56	79,83	35,14	59,25	35,67	28,73, 26,21, 21,22, 19,06	
1,3,3,5,5-Me ₅ -4=O	<u>49</u>	173,06	51,00	213,50	43,62	56,58	36,05	23,44	

(Tetrahydropyridinteil)

Substanz Nr.	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	N-CH ₃	C-CH ₃
<u>11</u>	134,23	112,81	32,16	22,76	50,37	43,05*	---
<u>56</u>	132,41	110,48	38,36	29,27	61,89	42,70*	27,87* 27,08*
<u>67</u>	133,49	111,59	37,23	18,59	53,83	34,41*	31,52* 25,02*
<u>75</u>	135,48	120,16	43,92*	40,41*	51,93	35,94*	? ?

(Piperidinteil)

Substanz Nr.	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'	C-6'	N-CH ₃	C-CH ₃
<u>11</u>	70,93	26,23	25,02	20,34	57,52	44,04*	---
<u>56</u>	70,44	30,21	35,08	30,89	69,51	44,32*	24,87* 14,36*
<u>67</u>	63,75	32,93	20,96	40,65	51,97	35,48*	21,89* 27,69**
<u>75</u>	60,56	43,41*	30,06	39,27*	54,76	46,34*	27,69**

*) Zuordnung austauschbar

**) Zuordnung nicht gesichert

a) monoprotonierte Salze

Substanz Nr.	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	N-CH ₃	C-CH ₃
<u>15</u>	139,44	99,05	29,14	23,06	47,79	41,81	---
<u>58</u>	137,92	97,15	35,45	30,34	59,07	41,79	27,14 26,17

Substanz Nr.	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'	C-6'	N-CH ₃	C-CH ₃
<u>15</u>	70,85	22,46*	19,36*	21,36*	55,01	39,73	---
<u>58</u>	70,76	25,68	33,31	28,42*	64,26	40,86	28,67 23,35

b) Dikationen

Substanz Nr.	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	N-CH ₃	C-CH ₃
<u>17</u> +)	170,88	132,09	26,60*	25,66*	52,96	47,93	---
<u>59</u>	168,32	129,59	32,54	37,78	58,19	46,95	24,87
<u>71</u>	170,02	130,28	32,99	21,33	61,48	41,60	24,42

Substanz Nr.	C-5'	C-4'	C-3'	C-2'	C-1'	N-CH ₃	C-CH ₃
<u>17</u> +)	49,45	20,52*	20,82*	30,02	161,53	33,59	---
<u>59</u>	61,38	28,88	36,97	23,89	160,91	34,24	24,21
<u>71</u>	57,95	36,26	47,47	29,24	160,26	25,90	22,48

+) in $\text{CF}_3\text{COOD}/\text{CD}_3\text{OD}$

*) Zuordnung austauschbar

^{13}C -NMR - chemische Verschiebungen einiger β,γ -ungesättigter Aminoalkylpiperidine (CDCl_3)

Substanz Nr.	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	N-CH ₃	C-CH ₃
<u>16</u>	64,37	134,98	27,54*	26,98*	56,56	46,31	---
<u>60</u>	64,40	133,26	39,68	33,91	69,11	46,55	27,28
<u>72</u>	58,78	135,31	24,35	40,33	53,33	37,65	26,42

Substanz Nr.	C-5'	C-4'	C-3'	C-2'	C-1'	N-CH ₃	C-CH ₃
<u>16</u>	52,11	26,00*	26,30*	29,59*	123,92	36,56	---
<u>60</u>	63,29	32,14*	21,80*	40,15*	125,79	37,68	25,29
<u>72</u>	52,23	39,94	23,60	28,62	123,28	27,63	21,72

^{13}C -NMR - chemische Verschiebungen einiger Tetrahydropyridinderivate

Substanz Nr.	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	N-CH ₃	C-CH ₃	Lösungsmittel
<u>88</u>	154,97	97,88	190,98	35,45	48,91	42,95	---	CDCl_3
<u>74</u>	134,90	93,76	49,96	39,22	52,78	41,48	30,11 28,64	CD_3OD

*) Zuordnung austauschbar

¹³C-NMR - chemische Verschiebungen von

2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (83) und - derivaten

Nr.	LM	C-1	C-3	C-4	C-4a	C-5	C-6	C-7	C-8	C-8a	N-CH ₃
<u>83</u>	⁷³ CDCl ₃	58,00	52,90	29,21	134,76	125,53*	126,04*	126,24*	128,56*	133,76	46,08
<u>83H⁺</u>	DMSO-d ₆	53,79	50,45	24,95	130,72	128,58*	127,78*	126,42*	126,66*	128,28	41,99
<u>91</u>	DMSO-d ₆	166,29	49,39	24,22	136,01	133,01	128,03*	128,18*	137,28	124,56	47,24
<u>89</u>	CDCl ₃	85,83	47,95	27,79	137,59	127,60*	125,99*	127,45*	128,10*	134,30	40,79
<u>90</u>	CDCl ₃	164,65	48,11	27,87	138,02	126,91*	128,06*	126,91*	131,48*	129,38	35,08

Hydrastinin (102) und seine Derivate

Nr.	LM	C-2	C-3a	C-4	C-4a	C-5	C-7	C-8	C-8a	C-9	C-9a	N-CH ₃
<u>102</u>	DMSO-d ₆	102,94	146,79	111,25	118,24	164,32	48,74	24,65	134,47	108,75	154,70	46,58
<u>104</u>	CDCl ₃	100,74	145,97	107,43	127,80	86,00	48,34	28,00	130,80	107,18	146,92	41,00
<u>106</u>	CDCl ₃	101,42	146,82	108,10	123,56	164,46	48,21	27,99	133,46	106,82	150,25	35,06

*) Zuordnung austauschbar

73) W. Adcock, B. D. Gupta und W. Kiching, J. Org. Chem. 41, 1498 (1976)

^{13}C -NMR - chemische Verschiebungen sonstiger

Verbindungen (CDCl_3)

Chinuclidin (80): C-2 47,88; C-3 26,82;
C-4 20,82. (vergl. ⁷¹)

Cotarniniumchlorid (103): C-2 104,51; C-3a 145,98;
C-4 136,71^{*}; C-4a 112,19; C-5 161,52; C-7 50,19;
C-8 26,73; C-8a 135,82^{*}; C-9 104,39; C-9a 159,84;
 OCH_3 61,51; NCH_3 46,70.

Oxyberberin (109): C-2 101,41; C-3a 149,60^{*};
C-4 104,66; C-4a 129,73; C-5 28,70; C-6 39,35;
C-8 160,05; C-8a 119,39; C-9 151,42^{*}; C-10
148,44^{*}; C-11 101,24; C-12 119,09; C-12a 132,40;
C-13 122,26; C-13a 135,63; C-13b 123,73^{*}; C-14
107,86; C-14a 147,33^{*}; OCH_3 61,59; 56,90.

*) Zuordnung austauschbar

Literaturverzeichnis

- 1) J. Tafel, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 25, 1619 (1892)
- 2) A. Reissert, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 27, 2244 (1894)
- 3) Zusammenfassung: J. Gadamer, Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 29, 156 (1919)
- 4) J. Knabe, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 292, 416 (1959)
- 5) H. Möhrle, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 298, 101 (1965)
- 6) H. Möhrle, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 299, 122 (1966)
- 7) Barbara Schmidt, Dissertation FU Berlin 1975
- 8) Chr. Müller, Dissertation FU Berlin 1975
- 9) H. Böhme und M. Haake in " Iminium Salts in Organic Chemistry " (Ed. H. Böhme und H. G. Viehe), S. 158, John Wiley & sons, New York 1976
- 10) Christa Kamper, Dissertation FU Berlin 1977
- 11) N. J. Leonard und F. P. Hauck, J. Am. Chem. Soc. 79, 5279 (1957)
- 12) H. Möhrle und P. Gundlach, Tetrahedron 27, 3695 (1971)
- 13) N. J. Leonard und Mitarbeiter, J. Am. Chem. Soc. 77, 439 (1955); 78, 3457 (1956); J. Org. Chem. 21, 344 (1956)
- 14) R. B. Turner, R. Anliker, R. Helbling, J. Meier und H. Heusser, Helv. Chim. Acta 38, 411 (1955)
- 15) N. J. Leonard und D. F. Morrow, J. Am. Chem. Soc. 80, 371 (1958)
- 16) H. Möhrle, H. Rohrer und W. Altenschmidt, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 298, 184 (1965)
- 17) H. Möhrle, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 299, 113 (1966)
- 18) H. Möhrle und P. Gundlach, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 302, 295 (1969)
- 19) J. Gerloff, Dissertation FU Berlin 1975
- 20) S. Searles, M. Tamres, F. Block und L. A. Quarterman, J. Am. Chem. Soc. 78, 4917 (1956)
- 21) H. K. Hall jr., J. Am. Chem. Soc. 79, 5441 (1957)
- 22) H. K. Hall jr., J. Am. Chem. Soc. 79, 5444 (1957)

- 23) C. Schöpf, Justus Liebigs Ann. Chem. 559, 1 (1948)
- 24) C. Schöpf, Chem. Ber. 89, 915 (1956)
- 25) C. Schöpf, R. Klug, H. Seubert und D. Wagner,
Justus Liebigs Ann. Chem. 616, 151 (1958)
- 26) H. Böhme, W. Lehnert und W. Keitzer,
Chem. Ber. 91, 340. (1958)
- 27) H. Böhme, M. Dähne, W. Lehnert und E. Ritter,
Justus Liebigs Ann. Chem. 723, 34 (1969)
- 28) H. Günther, " NMR - Spektroskopie, Eine Einführung ",
G. Thieme Verlag, Stuttgart 1973
- 29) J. Knabe, Pharmazie 20, 741 (1965)
- 30) V. Simanek und V. Prejninger, Heterocycles 6, 475 (1977)
- 31) S. Brandänge und L. Lindblom, Scand. Chem. Acta
33, 187 (1979)
- 32) H. Möhrle, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)
297, 474 (1964)
- 33) H. K. Hall jr., J. Org. Chem. 29, 3135 (1964)
- 34) D. Schnädelbach, Dissertation FU Berlin 1974, 159
- 35) E. L. Martin, Org. Reactions 1, 155 (1942)
- 36) M. Freifelder, J. Am. Chem. Soc. 82, 2386 (1960)
- 37) D. Schnädelbach, Dissertation FU Berlin 1974, 162
- 38) Organikum, 14. Aufl. 1975, VEB Verl. d. Wiss. Berlin, 489
- 39) R. O. Hutchins, B. E. Maryanoff und C. A. Milewski,
J. Am. Chem. Soc. 93, 1793 (1971)
- 40) R. O. Hutchins, C. A. Milewski und B. E. Maryanoff,
J. Am. Chem. Soc. 95, 3662 (1973)
- 41) A. G. Cook, " Enamines: Synthesis, Structure, and
Reactions ", Verlag M. Dekker, New York & London
1969, 38
- 42) R. Lukes und O. Grossmann, Collect. Czech. Chem. Commun.
8, 533 (1936)
- 43) H. Möhrle, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)
298, 379 (1965)
- 44) H. Böhme und K. Hartke, Deutsches Arzneibuch 7. Ausg.
1968, Kommentar, Wiss. Verl. Ges. mbH Stuttgart, 304, 817
- 45) J. W. Bunting und W. G. Meathrel, Can. J. Chem.
51, 1965 (1973)

- 46) D. Beke, Adv. Heterocycl. Chem. 1, 167 (1963)
- 47) H. Thies und F. W. Reuther, Naturwissenschaften 41, 230 (1954)
- 48) H. T. Clarke, B. Gillespie und Z. Weishaus, J. Am. Chem. Soc. 55, 4571 (1933)
- 49) H. Böhme, H. J. Bohn, E. Köhler und J. Roehr, Justus Liebigs Ann. Chem. 664, 139 (1963)
- 50) H. L. Johnson, P. Tsakotellis und J. I. DeGraw, J. Pharm. Sci. 59, 278 (1970)
- 51) N. J. Leonard und V. W. Gash, J. Am. Chem. Soc. 76, 2781 (1954)
- 52) O. Gervinka, A. R. Katritzky und F. J. Swinebourne, Collect. Czech. Chem. Commun. 30, 1736 (1965)
- 53) N. J. Leonard und G. W. Leubner, J. Am. Chem. Soc. 71, 3408 (1949)
- 54) E. Hoeft und H. Schultze, J. Prakt. Chem. 32, 12 (1966)
- 55) W. Schneider und B. Müller, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 291, 560 (1958)
- 56) Deutsches Arzneibuch, 6. Auflage 1926
- 57) M. Freund und W. Will, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 20, 2400 (1887)
- 58) Barbara Grimm, Dissertation FU Berlin 1978
- 59) M. Freund und G. Wulff, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 35, 1737 (1902)
- 60) K. Harsányi und D. Korbonits, Justus Liebigs Ann. Chem. 1975, 1201
- 61) M. Tomita und T. Yang, Yakugaku Zasshi 80, 845 (1960)
- 62) S. Pavelka und J. Kovar, Coll. Czech. Chem. Commun. 41, 3654 (1976)
- 63) G. Habermehl, J. Schunk und G. Schaden, Justus Liebigs Ann. Chem. 742, 138 (1970)
- 64) J. L. Moniot und M. Shamma, Heterocycles 9, 145 (1978)
- 65) E. L. Eliel, W. F. Bailey, D. Kopp, R. L. Miller, D. M. Grant, R. Bertrand, K. A. Christensen, D. K. Dalling, M. W. Duch, E. Wenkert, F. M. Schell und D. W. Cochran, J. Am. Chem. Soc. 97, 322 (1975)
und dort aufgeführte weitere Zitate

- 66) I. Morishima, K. Yoshikawa, T. Yonezawa und K. Goto,
J. Am. Chem. Soc. 95, 165 (1973)
- 67) J. B. Stothers, " Carbon-13 NMR Spectroscopy ",
Academic Press, New York 1972
- 68) D. M. Grant und E. G. Paul,
J. Am. Chem. Soc. 86, 2984 (1964)
- 69) D. K. Dalling und D. M. Grant,
J. Am. Chem. Soc. 89, 6612 (1967)
- 70) J. T. Clerc, E. Pretsch und S. Sternhell, " ^{13}C -Kern -
resonanzspektroskopie ", Akademische Verlagsges.
Frankfurt / M. 1973
- 71) G. C. Levy und G. L. Nelson, " Carbon-13 Nuclear
Magnetic Resonance for Organic Chemists "
Wiley - Interscience, New York 1972
- 72) D. G. Hawthorne, S. R. Johns und R. I. Willing,
Aust. J. Chem. 29, 315 (1976)
- 73) W. Adcock, B. D. Gupta und W. Kitching,
J. Org. Chem. 41, 1498 (1976)

Lebenslauf

Geburtsdatum: 15. März 1951

Geburtsort: Wetzlar / Lahn

Eltern: Martin Claas, Textilkaufmann
Almuth Claas, geb. Michelson

Familienstand: verheiratet seit dem 24. August 1979
mit der Apothekerin Sybilla Sake-Claas,
geb. Sake

Schulbildung: Mai 1957 bis März 1961 Iding - Schule,
Wetzlar / Lahn
April 1961 bis Juni 1969
Goethe - Gymnasium, Wetzlar / Lahn

Reifeprüfung: 2. Juni 1969, Goethe - Gymnasium,
Wetzlar / Lahn

Pharmazeutisches
Praktikum: 1. September 1969 bis 31. August 1971 in der
Hof- und Schloß-Apotheke, Braunfels / Lahn

Pharmazeutische
Vorprüfung: 21. Oktober 1971 in Wiesbaden

Tätigkeit als
Vorexaminierter: September 1971 bis März 1972 in der
Hof- und Schloß-Apotheke, Braunfels / Lahn

Pharmaziestudium: Sommersemester 1972 bis Wintersemester
1975 / 76 an den Pharmazeutischen Instituten
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms -
Universität Bonn

Pharmazeutisches

Staatsexamen: Erster Abschnitt 8. April 1974
 Zweiter Abschnitt 9. Oktober 1975

Approbation: 15. Januar 1976

Apothekertätigkeit: 17. November 1975 bis 31. Dezember 1976
 in der Elefanten-Apotheke, Dortmund

Promotion: Beginn der vorliegenden Arbeit am
 3. Januar 1977 unter der Anleitung von
 Herrn Prof. Dr. H. Möhrle

Assistententätigkeit: 3. Januar 1977 bis 31. Mai 1978
 wissenschaftliche Hilfskraft;
 seit 1. Juni 1978 Verwalter der Stelle
 eines wissenschaftlichen Assistenten
 am Institut für Pharmazeutische Chemie,
 Düsseldorf

